UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 — N° 45

Contribution à l'étude des Néphropathies au cours de l'Hyperparathyroïdie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Février 1952

par

Jack MORIN

né le 4 Octobre 1921 à GOREE (Sénégal)

Ancien Externe des Hôpitaux

Examinateurs de la Thèse :

MM RIVIÈRE, professeur, *Président*
MAYER, professeur
ROUGIER, maître de conférences, agrégé } *Juges*
LENG-LÉVY, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 — N° 45

Contribution à l'étude des Néphropathies au cours de l'Hyperparathyroïdie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Février 1952

par

Jack MORIN

né le 4 Octobre 1921 à GOREE (Sénégal)

Ancien Interne des Hôpitaux

Examinateurs de la Thèse { MM. RIVIÈRE, professeur, *Président*
MAYER, professeur
ROUGIER, maître de conférences, agrégé } *Juges*
LENG-LÉVY, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N... / CREYX	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clinique des maladies infectieuses	N...
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	N...	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie	MAYER	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	N...	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Thérapeutique	BROUSTET
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ	Histologie	N...
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Chimie biologique	N...	Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Pharmacie galénique	N...
Accouchements	CHASTRUSSE	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Puériculture	VERGER	Chimie biologique	NEUZIL
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Anatomie	RIGAUD	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Chimie minérale	BABIN	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Cryptogamie	LAUBIE		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

Dont le dévouement et la conscience professionnelle me seront toujours un exemple.

A MA MERE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A FRANÇOISE ET JEAN RIVIERE

Amis constants et patients de mes bons comme de mes mauvais jours.

A TOUS MES AMIS

A MADEMOISELLE M.-T. PIECHAUD

Qui a bien voulu nous apporter sa collaboration technique.

A MESDAMES LES MAÎTRESSES SAGES-FEMMES ET SAGES-FEMMES ASSISTANTES

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES
DE LA CLINIQUE D'ACCOUCHEMENT

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

EXTERNAT

1945 : Docteur Pesme.
1946 : Docteur Charbonnel.
1946 : Professeur Joulia.
1947 : Professeur Delmas-Marsalet.
1947 : Professeur Creyx.
1948 : Professeur Dupérié.
1948 : Professeur Fontan.
1949 : Professeur Fontan.
1949 : Professeur Rivière.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENG-LEVY

Médecin des Hôpitaux

Médaille d'or des Hôpitaux

Croix de guerre

Officier de l'Ordre de la Libération

King's medical for courage in the cause of freedom

Qui a bien voulu nous conseiller dans le choix de notre thèse et dont nous garderons longtemps le souvenir reconnaissant des leçons captivantes au lit du malade et à l'amphithéâtre pendant l'un de nos stages d'externat.

MADEMOISELLE LE DOCTEUR ROUGIER

Maître de conférence agrégé de physiologie

Officier d'Académie

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

Professeur d'anatomie générale et histologie

Que nous remercions infiniment d'avoir bien voulu nous permettre de venir travailler au laboratoire d'histologie.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC RIVIÈRE

Professeur de Clinique d'accouchement,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

MON CHER MAITRE,

Comment vous exprimer notre admiration depuis notre enfance pour la rigueur et le courage de vos principes.

Et comment vous remercier de la bienveillance avec laquelle vous avez bien voulu nous former et nous guider par votre enseignement, depuis deux ans, à l'hôpital André-Boursier.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

Sur les conseils de M. le Professeur agrégé Leng-Lévy et frappé par le chiffre élevé de l'azotémie dans une observation bordelaise d'hyperparathyroïdie que M. le Professeur Dupérié a bien voulu nous permettre de publier ici, nous avons souhaité faire une revue générale des néphropathies au cours de l'hyperparathyroïdie en nous aidant des divers rapports médicaux écrits à ce sujet.

L'hyperparathyroïdie se caractérise surtout par ses complications. Parmi celles-ci, il en est une qui est fort bien connue, c'est l'atteinte osseuse, soit sous la forme d'ostéose fibro-kystique, soit sous la forme d'ostéoporose. Ces deux aspects, facilement diagnostiqués, suggèrent immédiatement une étiologie parathyroïdienne.

Pour l'atteinte rénale qui est la deuxième grande complication de l'hyperparathyroïdie, le rapport de cause à effet est très rarement établi, du moins jusqu'à ces dernières années. D'une part, parce que cette forme est mal connue, d'autre part parce que l'atteinte rénale, affection fréquente, n'implique pas forcément un trouble parathyroïdien, relativement plus rare. Et cependant si nous parcourons divers rapports, nous constatons avec Olivier Cope [209] qu'à l'hôpital de Massachusset, le premier diagnostic posé au cours des hyperparathyroïdies est dans un pourcentage de soixante et onze fois, un diagnostic d'atteinte rénale; il ne l'est seulement que onze fois pour des complications osseuses.

De même, si nous relisons les rapports de la clinique Mayo, de 1945, faits par Keating et Cook [69], nous constatons qu'il y a :

Dans 31 % des cas, des formes osseuses sans signes rénaux.

Dans 37 % des cas, des formes osseuses associées à des formes rénales.

Dans 33 % des cas, des formes rénales pures.

En revanche, Nowis, en 1947, indique au contraire que la forme osseuse est prépondérante, puisqu'elle apparaît dans 60 % des cas, alors que 38 % des cas sont des formes rénales.

Quels que soient les rapports réciproques de ces deux groupes de complication, nous pouvons tout de même conclure que l'atteinte rénale est très fréquente au cours des hyperparathyroïdies, et que, si les complications osseuses incitent à un diagnostic d'hyperparathyroïdie, il n'en est pas de même des complications rénales. D'autre part, certains ont constaté au cours d'examens nécropsiques systématiques faits chez les néphrétiques, une hypertrophie des parathyroïdes, sans doute compensatrice.

On a essayé de classer ces néphropathies hyperparathyroïdiennes selon bien des façons : classification anatomo-pathologique, classification pathogénique, classification clinique. La plus en faveur, à l'heure actuelle, est celle d'Albright qui, en 1934, s'efforça de grouper les lésions rénales en trois types :

Le type I, qui correspond à une lithiase rénale compliquée ou non de pyélo-néphrite. Cet aspect clinique, fort bien connu, suggère à tout clinicien mis en présence d'un syndrome lithiasique, une étiologie parathyroïdienne possible.

Le type II, qui est beaucoup moins connu; il correspond : « à proprement parler à une **néphrite chronique** glomérulaire, vasculaire ou tubulaire, avec éventuellement des changements : inflammation, sclérose, rein contracté » (Albright).

Le type III, qui correspond : « à un empoisonnement parathyroïdien aigu avec anurie et mort de causes et mécanismes mal connus, accompagné d'un dépôt de calcium dans le paren-

chyme rénal et divers autres organes, mais sans modifications chroniques des reins » (Albright).

Ces quelques notions, en matière d'introduction, nous montrent déjà l'erreur qui consisterait, à l'heure actuelle, en présence d'une hyperparathyroïdie, à croire qu'une symptomatologie et une pathogénie osseuse sont inévitables. C'est du fait même de la fréquence de cette forme rénale de l'hyperparathyroïdie que l'on croyait inhabituelle, que nous avons jugé d'un certain intérêt de faire une revue générale sur les modalités métaboliques, cliniques et histo-pathogéniques de cette affection.

En conséquence, nous avons divisé notre travail de la manière suivante :

I. — **Introduction,** où nous résumons les signes cliniques de l'hyperparathyroïdie en général.

II. — Etude du **métabolisme minéral.**

Nous avons fait une étude :

A. De la calcémie.
B. De la phosphorémie.
C. Des phosphatases sanguines.
D. De la magnésieémie.

Chez l'individu normal, dans les hyperparathyroïdies pures, au cours des néphrites chroniques isolées.

E. Nous avons terminé par un paragraphe sur l'étude de ces minéraux dans l'état plus particulier de l'association hyperparathyroïdie et néphrite chronique.
F. Et dans les cas de l'association lithiase rénale et hyperparathyroïdie.

III. — **Etude clinique :**

A. Les néphrites chroniques.
B. Les néphropathies « aiguës ».
C. Les lithiases rénales.

IV. — Enfin, **l'histopathologie et la pathogénie** de ces affections rénales.

A. Histopathologie rénale, en clinique et en expérimentation.

B. Le problème de « la précession » nécrose ou calcification.

C. Revue pathogénique concernant la néphropathie, type « aigu ».

D. Réflexions succinctes sur la néphrite chronique primitive ou secondaire à une hyperparathyroïdie.

V. — **Conclusion.**

RÉSUMÉ DES SIGNES CLINIQUES DE L'HYPERPARATHYROIDIE

Comme nous l'avons déjà souligné, l'hyperparathyroïdie ne possède pas de symptomatologie propre, mais des signes d'emprunt aux phénomènes secondaires qu'elle déclenche, et surtout aux complications qu'elle provoque.

Nous allons résumer ces signes cliniques qui peuvent apparaître isolés ou groupés, sans tenir compte de leur pathogénie, mais uniquement de leur présence.

Cette hyperparathyroïdie est surtout fréquente entre 40 et 60 ans bien qu'elle puisse apparaître à tous les âges, et deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

I. — Les tumeurs parathyroïdiennes

Nous citerons, dès le début, cette éventualité rare où la clinique met en évidence à la base du cou, une tumeur indolore, variant de la taille d'une noisette à celle d'une orange. La biopsie permet de reconnaître un tissu parathyroïdien.

II. — Un syndrome général

Si l'hypophosphorémie n'a aucune traduction clinique connue, il n'en est pas de même de l'hypercalcémie qui sera la cause de perturbations très importantes, surtout au niveau du tonus musculaire.

a) Atteinte de l'état général : hypotonie musculaire avec diminution de l'excitabilité électrique des nerfs et des muscles, se traduisant par une diminution des chronaxies; un état de fatigabilité, d'asthénie, de lassitude, de nonchalance, le tout accompagné d'un affaiblissement plus ou moins important et d'un ralentissement psychique avec parfois désorientation, obnubilation, état de somnolence, ou, au contraire, nervosité et irritabilité.

b) Du côté digestif, on souligne du fait de l'atonie gastro-intestinale, de l'anorexie, des digestions pénibles, parfois des nausées ou des vomissements, le plus souvent une constipation marquée.

c) Du côté cardiaque, il est souvent souligné l'altération de l'électrocardiogramme avec raccourcissement de l'espace Q.T. qui peut être un véritable test d'épreuve.

d) La radiographie peut mettre en évidence un encombrement calcique des tissus. C'est ainsi que l'on peut constater que les parois artérielles, les poumons, ou la paroi du tube digestif, sont imprégnés de calcaire, de même que la peau, les voies biliaires et surtout les reins.

e) Enfin les malades accusent fréquemment une polyurie et une polydypsie, qui seraient dues pour certains à l'hypercalciurie et à l'hyperphosphaturie; pour d'autres, elles seraient la traduction d'une atteinte hypophysaire.

III. — **Un syndrome osseux**

Celui-ci est le mieux connu. Il possède une riche symptomatologie, et correspond à **l'ostéite fibro-kystique de von Recklinghausen** à laquelle Lièvre, en 1934, a préféré donner le nom d'ostéose. Nous allons en résumer les signes :

a) D'abord soulignons les douleurs osseuses de sièges très variables, avec cependant, une prédominance pour les zones correspondantes au rachis, au bassin, aux côtes, à la machoire inférieure, et aux membres inférieurs. Ces douleurs sourdes, soit mal définies, soit bien précises, sont accentuées par la position debout et la marche; toute pression sur les os les réveille et les exacerbe. Elles peuvent apparaître par crise d'une grande intensité empêchant le sommeil et durant plusieurs jours pour s'atténuer par la suite; elles sont moins accusées au stade de la déformation osseuse.

b) Nous notons la fréquence des fractures spontanées ou provoquées par un faible traumatisme et apparaissant, soit comme un signe de l'affection osseuse qu'elles révèlent, soit au cours

de l'évolution déjà bien établie de l'ostéose. Ces fractures se consolident très lentement, laissant souvent de grandes déformations.

c) Il existe aussi des tuméfactions osseuses qui prennent l'aspect de saillies arrondies, se développant insidieusement sur n'importe quelle région osseuse, mais surtout sur le tibia, l'avant-bras, le maxillaire inférieur. Cette tumeur fait corps avec l'os, elle est de taille variable, depuis la cerise jusqu'à l'œuf de pigeon. La peau sus-jacente est normale ou parfois rouge et chaude.

d) On peut constater de plus des déformations osseuses qui sont la conséquence de fractures mal réparées, de tuméfactions déformantes ou encore d'un affaissement de l'os qui s'est ramolli. Il en résulte des perturbations importantes de la charpente osseuse dont souvent il est impossible d'en faire une description anatomique nette tellement ces déformations sont variés. Parfois, c'est un tassement, avec, pour conséquence, une diminution de la taille de l'individu, parfois une simple déformation du crâne, qui devient volumineux et dissymétrique. Tout ceci apparaissant tardivement dans l'évolution de l'affection.

e) Le dosage des phosphatases alcalines du sang montre que leur taux est augmenté mais uniquement lorsqu'il y a une perturbation osseuse.

f) La radiographie osseuse va montrer :

1° Une augmentation diffuse de la transparence osseuse de tout le squelette du fait d'une résorption diffuse. Le canal médullaire est élargi, la corticale des os longs amincie et souvent réduite à une simple ligne très fine. Dans l'os spongieux, les trabécules s'amincissent, se raréfient, et finissent par disparaître.

2° A certains niveaux, la résorption osseuse est localisée et peut créer des troubles osseux de deux ordres : « soit des géodes ou pertes de substances arrondies, ovalaires, cernées d'un trait opaque, interrompu par endroit et surtout constatées au

niveau des machoires, des os larges, des métacarpiens et des phalanges; soit des tumeurs qui sont des masses d'opacité irrégulières, creusées de zones claires, séparées par des cloisons enchevétrées, refoulant parfois le périoste pour donner à l'os un aspect boursouflé ».

A d'autres reprises, les géodes ou les tumeurs peuvent complètement manquer. L'aspect radiologique est celui d'une décalcification pure du squelette du type ostéomalacie.

3° La radiographie souligne aussi les fractures et les déformations de toutes sortes.

IV. — **Un syndrome rénal**

Il comprend divers aspects : lithiase, néphrite chronique, anurie aiguë, qui font l'objet de cette thèse.

Conclusion

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie se posera donc grâce à ces signes isolés, groupés ou associés, mais ils sont parfois très réduits, il s'agit alors d'hyperparathyroïdie fruste dont le diagnostic est très délicat. C'est ainsi, comme nous le verrons plus loin, qu'avec des signes discordants, malgré une calcémie au voisinage de la normale, le diagnostic d'hyperparathyroïdie peut être posé, si les protéines sanguines sont abaissées et l'hypophosphorémie constante; de même pour le signe d'hypercalciurie isolée et persistante ou dans les cas où les calculs urinaires se révèlent à l'analyse très riches en calcium ou enfin là où la phosphorémie présente d'une façon persistante un taux très abaissé.

II. — METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Au cours des dysparathyroïdies et des affections rénales, le métabolisme de certains minéraux est perturbé. Dans un résumé succinct résultant de la lecture de nombreux travaux, nous citerons les minéraux mis en jeu ; ceci afin de pouvoir par la suite comparer leur valeur avec celle que l'on trouve dans les hyperparathyroïdies associées à une néphrite chronique et associées à une lithiase rénale.

Nous commencerons par l'étude du calcium dans le sang, puis de la phosphorémie, des phosphatases, du magnésium et, enfin, nous terminerons par une partie importante qui est celle de l'étude de ce métabolisme minéral au cours des hyperparathyroïdies associées soit à une néphrite chronique, soit à une lithiase rénale.

A. — CALCEMIE ET SA REGULATION

Nous considérerons son étude : 1) d'abord chez l'individu normal, 2) chez les hyperparathyroïdiens, 3) chez les néphrétiques chroniques isolés, 4) nous donnerons quelques notions sur la calciurie.

1) CHEZ L'INDIVIDU NORMAL

1° La calcémie :

Le taux du calcium sanguin est modifié au cours des dysparathyroïdies. Il est donc utile de savoir sous quel aspect se présente le calcium dans le sang normal et de connaître les modifications respectives des fractions du calcium dans les troubles parathyroïdiens.

Le dosage du calcium n'est effectué que dans le sérum. Cependant, dès le congrès de Bruxelles (1930), Weil et Guillau-

min [212] ont montré que les hématies contiennent du calcium. Des travaux récents ont affirmé ces notions, mais le calcium de ces érythrocytes semble n'avoir aucun rôle physiologique; son dosage est donc négligé.

La technique du dosage du Ca dans le sérum est simple en principe mais de manipulation délicate; il en résulte des erreurs relatives fréquentes qui ne permettent pas de considérer le chiffre de la calcémie comme rigoureusement exacte. Jusqu'à maintenant c'est la technique de Guillaumin qui est la plus utilisée surtout en France et qui consiste à précipiter le calcium contenu dans les feces, les urines ou le sang avec de l'oxalate; ce qui donne un précipité d'oxalate de calcium que l'on dissout dans l'acide sulfurique; on obtient du SO4Ca et de l'acide oxalique; celui-ci contient deux fonctions OH que l'on titre par du permanganate de K. Mais la méthode photométrique pour le dosage du Ca donnera dès sa mise au point des chiffres beaucoup plus rigoureux.

Le chiffre total du Ca sérum sanguin est de 100 mmgr pour 1.000 avec une variation en + ou en — de 3 mmgr (soulignons que les auteurs anglo-saxons donnent leurs chiffres en mmgr pour 100). Chez l'enfant, le chiffre de la calcémie est de 110 mmgr pour 1.000.

Le calcium du sérum sanguin se divise en trois parties :

— Calcium non diffusible protéique ou colloïdal : 50 % du Ca total du sérum, soit 50 mgr.

— Calcium diffusible ionisé ou non protéique ou cristalloïde : 45 % du Ca total du sérum total.

— Calcium diffusible non ionisé : 5 % du calcium total du sérum.

a') **Calcium non diffusible ou protéique :**

« Ils ne traversent pas les ultra-filtres. Dans cette fraction, le calcium est solidement lié à une molécule protéique. Il représente environ la moitié du Ca total mais n'a aucune action physiologique. L'organisme ne réagit par aucun trouble à ces

modifications, même si elles sont considérables, alors qu'il réagit très vivement à la moindre altération du calcium ionisé » (Rivoire) [152].

A l'état normal il existe un équilibre parfait entre le calcium colloïdal et le calcium cristalloïdal. Ce calcium colloïdal joue un rôle de réservoir libérant du calcium ionisé lorsque la concentration de celui-ci vient à baisser. Et, de même que la constance de la concentration en ion H est garantie par l'existence de tampons, de même les variations du taux de Ca ionisé sont tamponnées par le fait que le Ca colloïdal se décompose ou se reforme suivant qu'il y a besoin ou non d'un surcroît d'ions calciques.

b') **Calcium ionisé**

Cette portion est la fraction essentielle du Ca car c'est elle qui présente une action physiologique, non seulement sur la contraction musculaire mais aussi sur la coagulation du sang et la régulation de l'activité rénale. D'après les travaux récents de Maclean et Barns, Hasting, cette fraction est presque intégralement ionisée, contrairement à ce que pensaient les auteurs en 1930.

c') **Calcium diffusible non ionisé**

Une fraction de calcium est non ionisée bien que diffusible. Il serait sous forme d'un complexe électro-négatif d'une constitution voisine du citrate de Ca. Ses quantités sont très faibles, inférieures à 0,5 mmgr.

En pratique, on ne tient pas compte de ce troisième élément. Il ne faut considérer que le calcium protéique et le calcium ionisé.

Le laboratoire ne nous donne que le chiffre massif de Ca total dans le sang et nous ignorons au cours de ses modifications si la perturbation porte sur le fragment ionisé ou non ionisé; bien plus, sous l'apparence d'un chiffre normal de Ca total, ces deux fragments peuvent très bien avoir changé de valeur. L'excès de l'un venant combler le déficit de l'autre;

ce qui, malgré une apparence de normale, n'en sera pas moins la source de troubles neuro-musculaires graves en rapport avec les modifications du Ca ionisé.

Il est donc utile de savoir quels sont les facteurs susceptibles de modifier la calcémie totale ou ses constituants. Ces facteurs considérés soigneusement en même temps que le chiffre global de la calcémie viendront aider le diagnostic.

En plus des fonctions végétatives, c'est-à-dire des organes à sécrétion interne (parathyroïdes, hypophyse, thymus, surrénales, ovaires) il y a divers éléments chimiques susceptibles de perturber la calcémie. Parmi ceux-ci, c'est surtout :

Les **protéines du sang** qui ont un rôle important. Des auteurs ont établi des formules fixant le rapport calcium-protéine dans le fragment non ionisé du Ca sanguin. En 1944, après de nombreuses expériences et de multiples dosages, ils ont établi que : Ca = 0,566 protéine + 6. Cette formule intéressante pour connaître les variations directes de la protéïne et du Ca dans le fragment non ionisé (= environ à 50 % du Ca total), ne nous donne aucun renseignement sur l'autre fragment ionisé du Ca.

En se basant sur la loi d'action de masse qui régit aussi les rapports du Ca et les protéines dans le sang, Hasting a calculé la constante qui leur est propre :

$$\frac{(Ca\ ++) \times (\text{Protéine} --)}{\text{Ca protidique}} = K = 10^{-2,22}$$

D'après cette équation, il semble donc possible de connaître le Ca ionisé à partir du Ca total et des protéines totales du plasma. On voit que la concentration du sérum en ions Ca diminue quand les protéines du plasma s'élèvent et vice-versa. Les ions Ca + + sont donc d'une façon importante régularisés par la concentration en protéines du plasma.

La calcémie est aussi réglée par le Ph sanguin, c'est-à-dire les réserves alcalines ou la concentration en ions H, en particulier les phosphates du sang.

L'alcalose diminue l'ionisation du Ca et l'acidose fait l'in-

verse. Donc tous les facteurs susceptibles de modifier ces conditions chimiques troubleront le taux de la calcémie.

On peut donc avoir plusieurs solutions.

« a'') D'abord il peut se présenter une hypo ou hypercalcémie totale sans modification de la fraction ionisée du Ca; donc sans symptômes neuro-musculaires. Ce sont des hypo et hypercalcémies inoffensives, telles qu'on les voit dans les nécroses, infections multiples, et qui se distinguent par un taux modifié des protides totaux sanguins, expliquant les perturbations du Ca protéidique sans que le Ca ionisé ne soit touché.

» b'') On peut aussi avoir des hypo ou hypercalcémies totales accompagnées de perturbations de la fraction ionisée et où les protides ne sont pas modifiés, prouvant que la fraction calcium protidique n'est pas atteinte. La modification de la calcémie s'explique uniquement par une perturbation du Ca ionisé. Ces modifications sont d'ordre parathyroïdien » (Rivoire) [152].

Parfois le chiffre de la protidémie sera normal malgré une hypo ou hyper-calcémie, c'est alors le degré de l'acidose ou le taux de la phosphatémie qui viendront donner la solution au problème; on peut par exemple constater un chiffre de calcémie totale très bas sans tétanie cependant, malgré une hyperphosphatémie très élevée, simplement parce qu'une acidose compensatrice de l'hypocalcémie a favorisé une forte ionisation des ions CA + +. Malgré un chiffre bas de calcium total, la fraction Ca + + ionisée (c'est-à-dire celle responsable des troubles neuro-musculaires) est en réalité très élevée. Ultérieurement nous insisterons encore sur les rapports étroits qui lient le phosphore et le Ca dans le sang.

Ailleurs, on se trouve en présence d'un chiffre de calcémie, voisin de la normale ou tout à fait normal, la valeur de la protidémie est alors très importante, car cette calcémie en apparence inoffensive, cache une élévation grave du calcium ionisé diffusible compensé par une baisse du Ca non ionisé uni aux protéines.

Cette perturbation ne peut être mise en évidence que par une

appréciation soignée du chiffre de la protidémie qui abaissée doit laisser soupçonner malgré le chiffre normal de la calcémie totale une élévation du Ca diffusible ionisé dépendant d'un trouble de la parathyroïde.

En résumé : le taux du Ca total dans le sang tel qu'il est fourni par le laboratoire est, certes important, mais il ne prend une valeur nette que s'il est accompagné du chiffre de la protidémie totale, de la phosphatémie, et de la valeur des réserves alcalines et du Ph sanguin.

2° Absorption du calcium.

D'après bien des travaux, la quantité de Ca alimentaire nécessaire à l'individu, dépend de son état physiologique, elle est en moyenne de 0,80 gr. environ pour l'adulte, de 1 gr. pour l'adolescent, de 1,50 à 2 gr. pour la femme enceinte et pour la nourrice.

La quantité d'apport alimentaire en Ca est certes importante. Son assimilation cependant est soumise à certaines conditions qualitatives où de nombreux facteurs interviennent.

C'est ainsi que la quantité en vitamines D ou calciferol intervient d'une façon importante dans l'absorption du Ca, car la quantité en calciferol à absorber est d'autant plus forte que le bilan alimentaire calcique est lui-même plus faible. C'est donc l'approvisionnement en vitamine D qui conditionne et règle chez un sujet normal l'utilisation des apports phospho-calciques.

Parmi les autres facteurs notons la qualité du sel de Ca ingéré qui peut modifier l'absorption. Cependant ces notions soulèvent bien des discussions. Les formes organiques seraient les plus assimilables; en tous cas chaque forme ne correspond pas en valeur absolue à la quantité exacte de Ca brut. C'est ainsi que 4 gr. de Glycéro-phosphate correspondent à 1 gr. de Ca brut; donc, dans l'alimentation riche en glycéro-phosphates, la quantité à ingérer devra être plus grande que s'il s'agissait de Ca brut.

Mais l'assimilation du Ca est surtout conditionnée par l'aci-

dité du tractus digestif et ses variations ; toute modification vers l'alcalinité a pour conséquence la précipitation des sels de calcium, devenant de ce fait inabsorbables.

De même, les corps facilitant la solubilité des sels de Ca dans l'intestin favorisent leur assimilation. Le suc gastrique transforme les sels de Ca en chlorures assimilables de même que la bile qui agit sur la solubilité du Ca donc sur son assimilation.

Les acides animés agissent aussi sur les phosphates et les carbonates de Ca en favorisant leur solubilité. De même que le rapport Ca/P dans les corps ingérés qui doit être de 0,6 chez l'adulte environ.

Tout excès de phosphate est défavorable à l'absorption du Ca car l'association P et Ca forme des composés alcalins donc précipitables.

Enfin, la quantité de lipides dans l'alimentation est importante car la carence en lipides diminue la quantité de calciferol dans l'organisme, donc une insuffisance de Ca ; d'autre part les acides gras forment avec les sels calciques des savons calcaires insolubles que la bile rend diffusibles par la suite. Il en découle que le Ca est aussi utile à l'absorption des graisses que les graisses à l'absorption du Ca mais en présence de sels biliaires.

C'est au niveau de l'intestin, sous forme ionisée, que le Ca est absorbé. Il est repris par la veine porte, à l'état de combinaison colloïdale unie aux amino-acides et aux albumines. Dans le foie, cette combinaison est à nouveau détruite, de sorte qu'une partie du Ca s'y retrouve sous forme d'ions.

Enfin, ce métabolisme calcique déjà soumis à de nombreuses conditions physico-chimiques et physiologiques, sera de plus réglé par diverses endocrines : la parathyroïde, l'ovaire, l'hypophyse et les surrénales.

Ce calcium assimilé est en partie éliminé par les urines et les matières fécales, comme nous le verrons plus loin, le surplus non éliminé est accumulé dans les réservoirs calciques.

Mais il est facile de concevoir que l'organisme humain ne

paraît, en effet, ne retenir le calcium qu'à partir d'un certain seuil d'absorption et que tout déficit alimentaire conduira très vite à une ostéopathie de carence.

3° **Les réservoirs.**

Les réservoirs calciques de l'organisme se situent forcément dans les os et les dents. Le squelette contient plus de 90 % du Ca total de l'organisme. Il s'y présente sous deux aspects : phosphate tricalcique (85 %), carbonate de Ca (12 %).

C'est surtout dans les zones labiles de l'os que se situe le Ca le plus mobile; c'est donc dans l'os spongieux que l'on constatera très précocement la disparition des réserves calciques au cours de perturbations pathologiques de type parathyroïdien par exemple. Mais les dents elles-mêmes, comme il l'a été récemment prouvé, sont capables de fournir du Ca à la demande.

Enfin, on comprend qu'à la suite d'un appel subit de Ca par l'organisme et tandis que l'apport alimentaire est insuffisant, les réservoirs calciques viennent fournir du Ca selon les besoins, non sans provoquer des perturbations osseuses graves.

2) CALCÉMIE ET HYPERPARATHYROIDIE

Nous nous contenterons de faire un résumé des résultats expérimentaux publiés dans la littérature médicale de ces dernières années.

Avec un chiffre de protidémie, un Ph sanguin normal et une hypophosphatémie, la **clinique des hyperparathyroïdies se souligne par une hypercalcémie :** les limites de variations sont très grandes, parfois on ne constate que des élévations du taux de la calcémie de 20 à 30 mmgr. pour 1.000.

En tenant compte des limites d'erreurs dans le dosage de la calcémie, ces chiffres voisins de la normale rendent le diagnostic délicat; parfois, au contraire, la calcémie s'élève à 200 ou 220 mmgr. pour 1.000 et le diagnostic est évident.

Cependant, il peut y avoir des hyperparathyroïdies où le Ca

semble rester normal, car d'après ce que nous avons expliqué plus haut au sujet des protéines du sang, une calcémie normale avec un chiffre de protéine abaissé dans le sang et une hypophosphorémie doit nous faire songer à une hyperparathyroïdie, malgré ce chiffre normal de la calcémie.

En expérimentation.

a) Les injections fortes et isolées de parathormones provoquent trois ou quatre heures après, une ascension rapide de la calcémie qui atteint son maximum vers la douzième heure sans dépasser les valeurs de 180 à 280 pour 1.000. Elle retombe à une valeur normale vingt heures après l'injection.

b) Les doses faibles et répétées provoquent une légère hypercalcémie avec calciurie oscillant autour de la normale.

c) Les injections de doses fortes et répétées (par exemple 125 unités chez le chien à intervalles réguliers dans la même journée) provoquent une élévation très rapide de la calcémie, mais surtout un syndrome aigu avec anurie, anorexie, vomissements. A la trente-sixième heure, malgré les doses fortes injectées d'une façon continue, la calcémie revient à la normale, semblant traduire une inefficacité acquise des injections répétées de parathormone. Certains ont expliqué ceci par l'apparition d'antihormone.

En conséquence, nous pouvons conclure, grâce à la clinique ou à l'expérimentation, que l'hormone parathyroïdienne est un des facteurs réglant l'équilibre du Ca sanguin.

Dans les revues pathogéniques nous verrons si les perturbations calciques apparues dans l'hyperparathyroïdie sont des phénomènes directement mis en jeu par l'hormone de la glande ou secondaires aux troubles du métabolisme du phosphore déclenché par cette hormone.

Certains, comme Hasting et Murray [223], ont soutenu que l'hormone parathyroïdienne favorise la solubilité du Ca dans le sang. Il est un fait, c'est que l'on constate inversement chez le chien parathyroïdectomisé une diminution de la solubilité du

Ca sanguin; est-ce l'hormone qui agit directement ou comme simple support d'une substance X solvante. La discussion reste entière.

Enfin, d'après les travaux les plus récents, l'hormone parathyroïdienne n'agirait que sur le Ca ionisé du sang bien que les auteurs aient soutenu que les deux fragments étaient également perturbés.

3) CALCEMIE AU COURS DES NEPHRITES

Les avis sont très partagés. Cependant la calcémie dans les glomérulo-néphrites semble assez régulièrement diminuée comme le prouvent Schmidt et Greenberg [164)], Achard et Ornstein [206], Schmitz, Rohdenberg, Myers [160] à l'aide d'observations précises. C'est ainsi que dans cinquante-huit cas examinés avec soin, les chiffres de la calcémie avaient varié de 30 à 130 mmgr. pour 1.000, soit une moyenne de 82 mmgr. pour 1.000 au lieu de 100. C'est surtout dans les formes avec urémie grave que la calcémie est abaissée. Malgré cela quelques auteurs, tels que Liégois et Derivaux [176] [201] ont soutenu que l'hypocalcémie n'est pas de règle puisque dans leurs travaux expérimentaux sur le chien, les néphrites urémigènes fournissaient un chiffre égal de calcémie au-dessus et au-dessous de la moyenne.

Mais la question délicate reste celle de l'origine de cette hypocalcémie constatée très fréquemment au cours de ces atteintes rénales. On peut en donner l'explication par les perturbations isolées ou associées des protides et phosphates sanguins :

1° Il y a, nous le savons, une portion de Ca unie aux protides. Il est donc normal que les protides diminuant, comme cela se voit dans les néphrites, la calcémie parallèlement s'abaisse. Ces faits ont été soulignés, non seulement dans les cas sévères de mal de Bright par Salvesen et Linder [217], mais encore et surtout lorsqu'il y a urémie sans négliger cependant les simples néphrites chroniques ordinaires. Lorsque le taux des protides

sanguins remontait, de nouveau la calcémie rejoignait la normale. Dans ces conditions c'est le Ca uni aux protides qui est perturbé alors que le Ca ionisé ne semble pas touché. Ceci a été souligné par les constatations faites sur l'abaissement de la calcémie dans les parathyroïdectomies tandis que les protides sanguins ne bougent pas.

Schmitz, Rohdenberg, Myers [160] ont encore prouvé que dans six glomérulonéphrites examinées, le taux moyen de la sérine était de 24 mmgr. pour 1.000 et celui de la globuline 27 mmgr. correspondant globalement à la moitié des chiffres normaux.

Mais il existe des cas où au cours de cette atteinte rénale la baisse des protides est très réduite. On doit donc chercher une explication de l'hypocalcémie dans un autre mécanisme.

2° Le calcium et le phosphore étant unis sous la forme de phosphate tricalcique il est de même normal de penser qu'une perturbation des phosphates sanguins, comme constaté dans les glomérulo-néphrites, s'accompagne d'une modification de la calcémie. En effet, dans les néphrites chroniques, il y a rétention des phosphates (hypophosphaturie) dont le résultat a pour conséquence une augmentation des phosphates tricalciques conduisant à un appel d'une grande quantité de Ca pour se combiner à cet excès de phosphore.

Cependant, les avis ne sont pas unanimes sur les rapports du phosphore et du Ca car Liegois et Dérivaux [176], Greenwald [163)] par exemple, soutiennent que ce n'est pas une modification du P qui est responsable des variations du chiffre du Ca, mais uniquement le P en tant que cathion; de telle sorte que les résultats peuvent être les mêmes au cours des perturbations de la calcémie si l'on utilise d'autres cathions que le phosphore, en particulier la soude qui produit une baisse très marquée de la calcémie.

A noter que dans ces hypocalcémies au cours de ces néphrites, il n'y a pas de troubles neuromusculaires, suggérant donc que le Ca inorganique n'a pas été perturbé.

4) CALCIURIE

Du calcium ingéré, 20 % sont éliminés par les urines et 60 % par les fécès. On a donc essayé de connaître les perturbations du métabolisme calcique en dosant l'élimination du Ca soit dans les urines, soit dans les matières fécales, soit dans les deux à la fois.

Notons que ce dosage est très délicat car il dépend essentiellement de la quantité de Ca ingéré pour prendre une valeur nette. Il faut soumettre le malade à examiner, pendant quelques jours, à un régime dont le taux de Ca ingéré est parfaitement connu et fixé à une dose moyenne pour une alimentation normale ordinaire. Cette analyse nécessite bien souvent l'hospitalisation du malade pour être certain du régime institué, ce qui n'est pas toujours faisable et qui, par conséquent laisse planer une certain discrédit sur cette forme d'exploration des parathyroïdes. Dans bien des observations citées par les auteurs, ce dosage urinaire est très souvent absent, ce n'est que depuis quelques années qu'il a été plus régulièrement mis en train. Certains se contentent du dosage urinaire isolé, d'autres préfèrent le dosage complet : urines et fécès.

Pour le dosage pratiqué dans les urines, le malade soumis à un régime connu, conserve toutes ses urines de vingt-quatre heures dans lesquelles il sera fait un dosage quantitatif selon le même principe du dosage du Ca dans le sang.

On considère que l'élimination normale du Ca dans les urines est d'environ de 60 à 200 mmgr. par jour, dépassé le chiffre de 250 on se trouve dans un cas pathologique.

Mais le dosage peut être fait de façon plus grossière au lit du malade selon la méthode de Sulkowith. Elle consiste à ajouter à 5 cc. d'urine mis dans un tube à essai, 2 cc. de la solution de Sulkowith, constituée de :

— 2 gr. 5 d'acide oxalique.
— 2 gr. 5 d'oxalate d'ammonium.
— 5 gr. d'acide acétique.
— 150 gr. d'eau distillée.

« On apprécie la vitesse d'apparition entre 3 et 30 secondes et le degré de densité du précipité qui se constitue. Ce qui donne une valeur approchée de la calciurie et par conséquent de la calcémie.

» S'il y a absence de précipité : la calciurie est nulle, donc la calcémie est basse.

» S'il y a un nuage : la calciurie est moyenne et la calcémie au voisinage de 100 mmgr.

» S'il y a un aspect laiteux, la calciurie est très élevée ainsi

Les épreuves d'hypercalciurie provoquées

Elles sont peu utilisées dans les hyperparathyroïdies, tandis que très employées pour mettre en évidence les hypoparathyroïdies frustes.

1° Certains auteurs comme J. Decourt les ont cependant utilisées au cours des hyperparathyroïdies pour connaître les variations du rapport calciurie/phosphaturie.

Ils ont constaté que ce rapport qui, pour un individu normal est de 0,20 à 0,40, s'élève d'une façon importante après l'épreuve d'hypercalciurie provoquée chez les hyperparathyroïdiens; car il y a chez ces individus, plus de Ca éliminé que de phosphore.

Résumons très rapidement la technique de ces épreuves : elles consistent en une injection intraveineuse de 20 cc. de gluconate de Ca à 10 % (soit la dose de 180 mmgr. de Ca) pratiquée en même temps qu'un dosage de la calcémie et de la calciurie, la vessie ayant été vidée une demi-heure avant l'épreuve; puis, on pratique des dosages de la calciurie par sondage de demi-heure en demi-heure afin d'établir une courbe du rapport calciurie/phosphaturie, car simultanément, on a dosé le phosphore dans les urines.

2° Aux U.S.A. on utilise une technique basée sur le dosage de la calciurie après injection I.V. d'hormone parathyroïdienne; cette épreuve en France n'est pas réalisable du fait du prix de revient.

Calciurie dans les hyperparathyroïdies cliniques

Tous les auteurs ont constaté que chez de tels malades soumis à un régime calcique connu, l'élimination urinaire du Ca est supérieure à 250 mmgr. par jour pour atteindre parfois des chiffres de 1 gr. 60 comme l'a signalé Guay [225].

Il n'y a donc pas d'hésitation, l'hypercalciurie est de règle au cours des hyperparathyroïdies.

Calciurie dans les hyperparathyroïdies expérimentales

Après injections d'hormones parathyroïdiennes chez l'animal, il y a hypercalciurie. Celle-ci présente un certain temps de retard dans son apparition sur celle de l'hyperphosphurie.

L'élévation de cette calciurie n'est pas brusque mais graduelle, parallèlement à son élévation dans le sang.

Enfin, la parathyroïdectomie a pour conséquence une baisse très rapide dans l'urine du Ca et du P, allant jusqu'à atteindre des chiffres nettement inférieurs à la normale.

Calciurie chez les néphrétiques

Presque tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'au cours des néphrites l'élimination du Ca par les urines est considérablement diminuée.

Mais lorsque l'on veut étudier les rapports de la calciurie entre hyperparathyroïdies et néphrites on se trouve en face d'un problème bien complexe qui a soulevé de nombreuses discussions; Albright a montré que malgré une hyperparathyroïdie très accusée associée à une atteinte grave du filtre rénal, au lieu de trouver une excrétion urinaire de Ca supérieure à la normale ou voisine de celle-ci on se trouvait presque toujours en présence d'une baisse considérable de ce taux d'élimination, comme si l'atteinte rénale l'avait emporté sur l'affection des parathyroïdes.

Or, récemment, Riegel [226], en 1947, a démontré que certaines hyperparathyroïdies, malgré leur insuffisance rénale,

pouvaient éliminer par les urines de grandes quantités de Ca, comme si l'on se trouvait en face d'une hyperparathyroïdie sans complications rénales. En considérant les points de vue opposés de ces deux auteurs, on peut se demander si, en réalité, il n'y a pas un désaccord sur le degré de l'atteinte rénale qui, s'il est très grave, finira par être cause d'une baisse très importante de la calciurie au cours de l'hyperparathyroïdie compliquée.

B. — PHOSPHOREMIE

Nous allons considérer ici la phosphorémie chez l'individu normal, puis au cours des hyperparathyroïdies isolées en considérant plus particulièrement les cas associés à une calcémie très élevée et nous terminerons par l'étude de sa valeur au cours des néphrites chroniques.

1) CHEZ L'INDIVIDU NORMAL

En biologie, le phosphore se présente sous la forme de l'acide phosphorique trivalent capable avec les bases de former des phosphates. Le phosphore peut être dosé, soit dans le sang total, soit dans le sérum. Il est donc nécessaire de spécifier au chimiste la fraction que l'on désire connaître.

Dans le sang total

Le phosphore total (chiffre normal : 380 mmgr. pour un litre de sang) se répartit comme nous le savons en :

— Phosphore organique dont le chiffre global est de 350 mmgr. pour 1.000 répartis sous forme :

Esters de lipides (120 mmgr.).
Esters de protéines (28 mmgr.).
Esters d'hydrates de Ca et divers (203 mmgr.).

— Phosphore inorganique dont le chiffre est de 37 mmgr. pour un litre de sang avec variation possible en

plus ou en moins de 3 mmgr. pour 1.000. Ce phosphore se présente sous deux aspects :

Phosphore minéral (P + +).

Orthophosphate inorganique (PO4 — — —).

Dans le sérum sanguin

— Le phosphore total (120 à 130 mmgr.).

— Phosphore inorganique (35 mmgr. pour 1.000).

— Esters d'acide phosphorique (10 mmgr.).

C'est-à-dire les esters ne comprenant pas le phosphore lipidique.

— Phosphore lipidique (80 mmgr.).

Dans les érythrocytes

Il ne semble pas qu'il y ait de phosphore minéral.

Conclusion

De tous ces chiffres, pour nous, il ne faut retenir que les chiffres du **P minéral** (37 mmgr. pour 1.000) du **phosphore total dans le sang total** (380 mmgr.) ou mieux, et plus fréquemment donné par le laboratoire, le **phosphore total du sérum** (120 mmgr.).

Les variations de la phosphorémie

La phosphorémie peut varier en dehors de toutes perturbations parathyroïdiennes en tant que simple phénomène chimique réglant l'équilibre du milieu sanguin; ces phosphates, en effet, interviennent dans l'équilibre acide-base du sang par leurs propriétés tampons au même titre que les bicarbonates. C'est ainsi que dans l'alcalose gazeuse ou dans l'acidose par ingestion de chlorure d'ammonium on peut avoir des hypophosphorémies.

Les perturbations de la phosphorémie qui apparaissent dans de nombreux états pathologiques tels que le rachitisme, ne doivent pas prendre systématiquement une étiquette parathyroïdienne, mais seulement lorsque le contexte clinique et chimi-

que concorde avec cette modification de la phosphorémie pour lui en accorder une étiologie nettement parathyroïdienne dont nous définirons les éléments plus loin.

2) DANS LES HYPERPARATHYROIDIES

Au cours de ces affections il reste à savoir si les modifications de la phosphorémie sont des phénomènes déclenchés directement par l'hormone parathyroïdienne en excès ou en déficit, s'il s'agit d'un phénomène secondaire aux perturbations de la calcémie ou s'il consiste en un pur phénomène chimique s'efforçant de conserver l'équilibre du milieu sanguin modifié par l'hormone parathyroïdienne.

Pour cela, il faudrait parfaitement connaître l'ordre chronologique des perturbations du phosphore et du Ca; or cette notion est impossible à savoir en clinique; on constate seulement que le Ca et le P sont perturbés, sans savoir quel a été le premier élément modifié.

En expérimentation, Albright, ainsi que d'autres auteurs, ont démontré la précocité des modifications du P par rapport à celle du Ca dans le sang. Et leurs notions pathogéniques des dysparathyroïdies découlent de ces constatations comme nous le verrons plus loin.

Données expérimentales :

1° Chez l'animal comme chez l'homme les injections de phosphates abaissent la calcémie, de même qu'un régime riche en phosphates et pauvre en Ca, pouvant d'ailleurs secondairement provoquer une tétanie rapidement stoppée par des injections de Ca.

2° On peut éviter une hypercalcémie consécutive à une injection d'hormone parathyroïdienne en maintenant la phosphorémie à un taux constant par des injections de phosphate monosodique.

3° Les injections d'hormone parathyroïdienne provoquent une baisse rapide de la fraction minérale du phosphore san-

guin précédée d'une hyperphosphaturie dont les rapports semblent être de cause à effet. Les perturbations du Ca sont nettement décalées par rapport à ces premiers phénomènes; car c'est plus tardivement que la calcémie s'élève et qu'enfin la calciurie augmente; celle-ci étant des quatre phénomènes, le dernier.

Albright a donc pensé que les perturbations du P étaient immédiatement provoquées par l'hormone parathyroïdienne et responsables secondairement du trouble de la calcémie.

De même, les parathyroïdectomies expérimentales provoquent à l'inverse des injections parathyroïdiennes une diminution de la phosphaturie suivie très vite d'une élévation de la phosphorémie à laquelle succèdent les perturbations du Ca.

Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord avec Albright, car certains ont montré expérimentalement que les injections d'hormone parathyroïdienne ne s'accompagnent pas forcément de la baisse du P, tandis que le Ca s'élève. Nous reverrons cette discussion au chapitre des pathogénies.

En clinique dans les hyperparathyroïdies nous notons bien une hypophosphorémie, à part certains cas que nous allons considérer.

3) VALEUR PARTICULIERE DE LA PHOSPHOREMIE au cours des calcémies élevées

Albright a souligné que dans les hyperparathyroïdies, où les chiffres de la calcémie s'élèvent au-dessus de 150 mmgr. pour 1.000, on ne rencontre plus une hypophosphatémie, mais une hyperphosphatémie.

Quand la calcémie, en effet, s'élève au-dessus de 150 mmgr. la phosphaturie diminue et la phosphorémie s'élève donnant un tableau inverse du tableau classique de l'hyperparathyroïdie. A titre d'exemple nous pouvons citer ici les exemples trouvés dans certaines observations.

1° Lowemburgh-Ginsburg [18] signalent le cas d'un enfant chez qui une erreur dans les doses injectées d'hormone para-

thyroïdienne déclencha un syndrome particulier avec une calcémie qui s'éleva à 194 mmgr. tandis que la phosphorémie atteignit le chiffre de 44 mmgr. pour 1.000 (au lieu d'avoir un chiffre inférieur à 35).

2° Hanes [16] cite le cas d'une ostéite fibrokystique dont la calcémie est à 220 mmgr pour 1.000, la phosphorémie à 48 mmgr.

Ce phénomène n'est cependant pas un phénomène constant, il dépendra seulement de l'état d'équilibre du milieu sanguin au moment de cette hypercalcémie excessive; car, malgré les calcémies supérieures à 150 mmgr., les phosphorémies sont parfois égales ou inférieures au chiffre normal.

C'est ce que nous montre l'observation de Gutman et Swenson [74] où la calcémie est à 160 et la phosphorémie à 27 mmgr.

En étudiant sous cet angle les chiffres du P et du Ca recueillis dans dix-sept observations d'hyperparathyroïdie, nous sommes arrivés à constater que dans onze observations d'hyperparathyroïdie avec une calcémie supérieure à 150 mmgr. nous trouvions :

1') Quatre cas avec une phosphorémie supérieure au chiffre normal. Dans ces cas, la calcémie était supérieure à 180 mmgr.

2') Cinq cas avec une phosphorémie inférieure au chiffre normal et deux cas avec une phosphorémie égale au chiffre normal.

Dans ces sept cas, la calcémie était comprise entre 150 et 180 mmgr.

Nous pouvons donc penser que lorsque la calcémie dépasse 180 mmgr. pour 1.000 il y a une rupture constante de l'équilibre du milieu sanguin obligeant la phosphorémie à prendre des valeurs supérieures à la normale pour lutter contre ce déséquilibre, tandis que ce phénomène reste inconstant pour des chiffres de calcémie compris entre 150 et 180 mmgr.

4) PHOSPHOREMIE DANS LES NEPHROPATHIES

La phosphaturie et la phosphorémie sont perturbées d'une façon presque constante au cours des atteintes rénales.

La phosphatémie offre des modifications importantes pour ainsi dire constantes : « On peut la considérer comme de règle ». Brain, Kaye et Marshall montrent que la phosphorémie dont le taux normal est de 30 mmgr. pour 1.000 atteint chez les néphrétiques des chiffres de 65 mmgr.

Liegeois et Derivaux [253] ont fait les mêmes constatations chez les chiens atteints d'urémie d'origine rénale. Pour Denis et Minot, chez 65 % des néphritiques et des cardio-rénaux, il y a rétention nette des phosphates dans le plasma. Alors que dans les cas pathologiques pris au hasard et sans atteinte rénale on ne constate pas de rétention phosphatée. Schmitz, Rohdenberg, Myers [160] ont donné des chiffres précis. Dans quatre-vingt-quatorze cas de glomérulo-néphrites examinées, le taux moyen de phosphore inorganique est égal à 85 mmgr. au lieu de 32.

L'élévation de la phosphorémie peut être de dix fois la valeur du chiffre normal. Elle annonce alors l'évolution fatale de l'affection précédant de très peu l'issue inévitablement mortelle; alors que dans les cas moins graves, cette élévation est moins accusée. Il en résulte une valeur pronostique importante à attribuer au chiffre de la phosphatémie au cours des néphropathies (De Wesselow) [221].

On ne peut attribuer la mort à une cause toxique dépendant du P, mais plutôt peut-être à la chute du Ca qui accompagne l'hyperphosphorémie.

Comment expliquer cette augmentation des phosphates du sang :

a) Est-ce un phénomène secondaire à la diminution d'élimination du phosphore par les urines, car dès 1881, Fleischer signale que l'insuffisance rénale compromet l'élimination du phosphore. La phosphaturie baisse d'où il en résulte une rétention dans le sang.

Liegeois et Derivaux [253] sont de cet avis; ils ont montré que l'hypophosphaturie est très fréquente dans les cas de néphrite à tel point que les auteurs ne peuvent refuser à cette hypophosphaturie une participation, sinon exclusive, du moins importante de la genèse de l'hyperphosphorémie. Le rein perd le pouvoir de concentration des phosphates.

b) D'autres pensent que cette hyperphosphorémie dans les néphropathies est consécutive à des phénomènes chimiques tendant à maintenir l'équilibre du taux des éléments du sang perturbés par l'atteinte rénale.

Ainsi, Fetler [228], Mariott et Howland [218] pensent que les modifications de la phosphorémie sont en rapport étroit avec les modifications des réserves alcalines, car l'acidose s'accompagne d'une rétention des phosphates inorganiques et parfois des phosphates totaux. Donc, les phosphates sont mobilisés au cours des perturbations des réserves alcalines pour maintenir l'équilibre physiologique du sang.

D'autres auteurs n'ont, au contraire, trouvé aucune proportionnalité constante entre la baisse des réserves alcalines et l'élévation des phosphates du sang. Ils ont alors pensé que les perturbations des phosphates étaient dues aux modifications de l'azotémie au cours de ces néphropathies; car, selon eux, l'hyperphosphorémie suivrait en général la courbe de l'azotémie. De Wesselow [221] a même soutenu que dans les cas où il n'y a plus proportion entre la rétention de l'urée et du phosphore, l'hyperphosphorémie donne un renseignement plus précis que le chiffre de l'azotémie. Inversement malgré le chiffre élevé de l'urée sanguine, la chute des phosphores inorganiques est suivie très rapidement par une amélioration des symptômes rénaux.

Enfin, pour Denis et Minot [222], au cours des affections rénales ou cardio-rénales, une phosphorémie normale avec une azotémie élevée, constituerait un pronostic favorable.

Il y a cependant des réserves à faire, car Liegeois et Derivaux [253] soutiennent au contraire qu'il n'y a pas forcément

parallélisme entre les urémies graves et le taux de l'hyperphosphorémie. Et, d'autre part, il existe des cas d'urémie mortelle avec une phosphorémie normale.

D'ailleurs, au cours de ces néphrites, le phosphore minéral n'est peut-être pas le seul perturbé, car d'après Greenwald [163], le phosphore lipoïdique portant sur les globules rouges serait modifié.

Enfin, certains attribuent à l'activité phosphatasique du sang le pouvoir de perturber le phosphore sanguin; or, contre cette thèse, il y a le fait que bien souvent les phosphatases sanguines sont normales ou même diminuées au lieu d'être augmentées.

En définitive, nous devons penser qu'il n'y a pas qu'un seul mécanisme à perturber le taux de la phosphorémie au cours des néphrites. Quelle que soit l'explication, tout le monde est d'accord pour reconnaître qu'au cours de ces affections l'hyperphosphorémie est de règle.

C. — PHOSPHATASES DANS LE SANG

Ce sont des enzymes qui interviennent dans la transformation ou la destruction des complexes organiques phosphorés trouvés dans les tissus. Ce sont des étherases. Ils jouent un grand rôle dans l'ostogénèse. Il y a les phosphatases acides avec un Ph optimum entre 5 et 6; les phosphatases alcalines avec un Ph optimum entre 8,5 et 9,5. Ces dernières ont un grand intérêt en médecine. Elles représentent les phosphatases ostéoïdes typiques produites par les ostéoblastes et les chondroblastes. Ces enzymes sont très abondants dans les zones de croissance des os, dans les dents et les cartilages hypertrophiques, de même que dans d'autres tissus non ostéoïdes, tels que dans les reins, muqueuses gastro-intestinales, poumons, foie, glandes mammaires, vaisseaux sanguins, plasma, rate et thyroïde; et c'est justement dans ces organes, à la suite de troubles pathologiques que les calcifications anormales apparaissent.

Le plasma normal des adultes contient 2,7 unités Bodansky

(avec variation en plus ou en moins de 1,2 unité) de phosphatases alcalines. Chez l'enfant, le chiffre est de 9 unités. En clinique on ne s'inquiète qu'à partir des chiffres supérieurs à 11 unités [115].

Pour la maladie de Recklinghausen, certes, ce chiffre est fortement augmenté, mais il semble qu'il soit le témoin d'un hyperfonctionnement ostéoblastique mais non pas d'une hyperactivité parathyroïdienne [153-154].

Les hyperphosphatases sanguines permettraient de différencier les hyperparathyroïdies avec troubles osseux (type Recklinghaussen) des hyperparathyroïdies sans trouble osseux (type aigu III Albright).

A noter du point de vue thérapeutique que les malades ayant un chiffre de phosphatases élevé au cours d'une ostéose parathyroïdienne doivent être opérés avec ménagement car ils ont beaucoup plus tendance à faire des hypocalcémies post-opératoires que les autres hyperparathyroïdiens. Il n'y a donc pas avantage, dans ce cas, à faire une ablation totale, mais plutôt une résection partielle des parathyroïdes.

D. — MAGNESIUM DANS LE SANG

Il comprend :

a) **Le magnésium du sérum** qui est celui sur lequel on se base pour diagnostiquer une perturbation du métabolisme du magnésium. Son taux est de 24 mmgr. pour un litre (avec des variations en plus ou en moins de 7 mmgr.).

b) **Le magnésium des érythrocytes,** dont le taux est de 66 mmgr. pour un litre.

Dans les troubles parathyroïdiens, la majorité des auteurs semble d'accord pour souligner les modifications du magnésium dans le sang. Mais les travaux à ce sujet, sont peu nombreux. On ne peut en avoir une notion nette. Cependant, il faut souligner que d'une façon systématique, l'injection d'hormone parathyroïdienne provoque une hypermagnésiemie, de même que l'hyperparathyroïdie et que les glomérulo-néphrites.

De toutes les façons, le chiffre magnésium est très rarement indiqué dans les observations d'hyperparathyroïdie que nous avons parcourues. Nous ne tiendrons donc pas compte dans notre étude du magnésium.

E. — METABOLISME MINÉRAL DANS L'HYPERPARATHYROIDIE ASSOCIÉE A UNE NÉPHRITE CHRONIQUE

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié les valeurs respectives du Ca et du P, d'une part dans l'hyperparathyroïdie, d'autre part dans les néphrites chroniques. Nous avons vu que dans ces deux affections les modifications minérales sont inverses :

Hypercalcémie et hypophosphorémie dans les hyperparathyroïdies;

Hyperphosphorémie dans les néphrites chroniques avec, pour certains auteurs, hypocalcémie.

En tenant compte de l'opinion d'Albright sur la rétention phosphatée secondaire à la néphrite chronique lorsqu'elle complique une hyperparathyroïdie, nous avons voulu savoir, sous l'angle du diagnostic clinique, en consultant diverses observations de la littérature médicale, qu'elles étaient les valeurs de ces deux minéraux dans cette association pathologique. Nous y avons ajouté les constatations faites chez une malade du service de M. le Professeur Dupérié qui a bien voulu nous en laisser publier l'observation.

Notons au passage que, si tous les auteurs ont donné le taux de la calcémie selon la même unité, c'est-à-dire en mmgr. pour un litre, il n'en est pas de même pour la phosphorémie dont les uns ont dosé la fraction inorganique, tandis que les autres ont considéré la valeur globable du phosphore dans le sérum, dont le taux normal est de 120 mmgr. pour 1.000. C'est le cas de l'observation XIII où la valeur du phosphore sanguin devra

être comparée au chiffre de 120 mmgr. et non pas à celui de 37 mmgr. pour 1.000 qui correspond au phosphore inorganique.

Nous avons pour plus de clarté classé ces quinze observations en quatre groupes; celon que les modifications de la phosphorémie sont conformes ou non à la règle.

GROUPE I

Les cas où d'emblée il y a hyperphosphorémie

1. — Observation de Hanes [16]

Femme de 49 ans qui présente de 1926 à 1936 de la fatigue, des douleurs diffuses au niveau du thorax droit. Elle est atteinte d'une pyélite en 1926, puis en 1932 on découvre une hydronéphrose droite avec un dépôt calcaire important dans les deux reins; en 1936, des douleurs osseuses apparaissent au niveau de l'épaule droite, puis dans l'hémi-thorax droit au niveau de la troisième côte, avec asthénie, perte de poids de 15 kilos. Examinée en 1937, on palpe une petite tuméfaction au pôle inférieur gauche de la thyroïde. La radiographie osseuse montre une ostéite fibro-kystique caractéristique. *La calcémie est à* 200 *mmgr. pour* 1000 et *la phosphorémie à* 47 *mmgr. pour* 1000. Sept jours après la calcémie est à 220 mmgr., la phosphorémie à 48 mmgr. Les phosphatases : 23 unités Bodansky. L'élimination des colorants urinaires est très diminuée. L'analyse d'urine montre des cylindres hyalins, des leucocytes et des hématies. L'état général s'altère, la température monte à 38°5 et la malade meurt d'une affecion respiratoire intercurrente.

Discussion. — Cette observation nous montre une hypercalcémie, mais aussi une hyperphosphorémie, ce qui ne correspond pas au tableau de l'hyperparathyroïdie, et son diagnostic en aurait été très difficile si la radiographie n'était pas venu souligner les lésions osseuses typiques. Peut-on, comme le pense Albright, accuser l'atteinte rénale de cette rétention phosphatée responsable d'une hyperphosphorémie, ou faut-il penser qu'il s'agit d'une hyperphosphorémie apparaissant systématiquement dans les calcémies très élevées afin de maintenir l'équilibre chimique du sang ?

II. — Observation Albright, Baird, Cope, Bloomberg [25]

Fille de 13 ans, hospitalisée en 1932 pour troubles osseux apparus au niveau de la jambe gauche puis droite, où elle présenta des kystes osseux opérés. De plus, elle accuse une polydypsie, une énurésie, une perte de poids de 4 kgs en six mois. L'examen urinaire montre une albuminurie très importante, une diminution de l'élimination des colorants urinaires. *La calcémie est à* 120 *mmgr. pour* 1000 *et la phosphorémie inorganique à* 47 *mmgr. pour* 1000. Pour les phosphatases on trouve 35 unités Bodansky. La radiographie osseuse montre des lésions d'ostéite fibro-kystique carastéristiques. La parathyroïdectomie est pratiquée. Tout rentre dans l'ordre sauf les chiffres du phosphore et du calcium.

Avant l'opération, la calcémie est à 136 mmgr., la phosphorémie à 43 mmgr.

— Après l'opération, la calcémie est à 80 mmgr., la phosphorémie à 57 mmgr.

Discussion. — Cette observation est semblable à la précédente, à l'encontre du tableau classique de l'hyperparathyro[-die. Nous trouvons uni à l'hypercalcémie, un chiffre élevé des phosphores inorganiques allant en s'accentuant après la parathyroïdectomie, alors que la calcémie s'abaisse bien au-dessous du chiffre normal.

III. — Observation n. 3. Barr, Bulger [42]

Femme de 46 ans, hospitalisée en 1929 pour faiblesse, perte de poids, douleurs dans la région lombaire et dans l'épaule droite. Perte de poids de 22 kgs en quelques années. La radiographie montre une raréfaction osseuse dans les vertèbres lombaires et dans les os du bassin. *La calcémie est à* 140 *mmgr., la phosphorémie inorganique à* 37 *mmgr.* Du côté urinaire : albuminurie importante, nombreux cylindres hyalins et granuleux. L'élimination de la P.S.P. est très faible. La malade meurt de bronchopneumonie.

Discussion. — Dans ce cas, nous trouvons un chiffre de phosphore voisin de la normale, alors qu'il devrait, comme dans toutes les hyperparathyroïdies classiques, être abaissé; c'est d'ailleurs ce à quoi s'attendaient les auteurs de cette observation qui restent fort surpris du chiffre relativement élevé du phosphore. Ils soulèvent l'hypothèse de la rétention par néphrite surajoutée. Malheureusement, la parathyroïdectomie n'a pas été pratiquée, ne nous fournissant pas ainsi la preuve de la libération de la rétention phosphatée secondaire à la néphrite chronique.

IV. — Observation n. 2. Castelman, Mallory [73]

Femme de 45 ans, hospitalisée en 1935 pour nodules douloureux des doigts. Depuis ses 23 ans, elle est connue pour mal de Bright incurable. La tension artérielle est à 16/9. Les urines montrent beaucoup d'albumine. Une P.S.P. très diminuée. *La calcémie est à 100 mmgr. et la phosphorémie inorganique à 79 mmgr.* Les phosphatases : 9,36 unités Bodansky. La radiographie osseuse montre une ostéite fibro-kystique. Elle est subitement prise, trois semaines après le début de son hospitalisation, de douleurs vives dans les omoplates et dans la partie antérieure de la poitrine gauche. La tension artérielle tombe et la malade meurt subitement. La nécropsie montre bien une glomérulonéphrite chronique et une hyperplasie des parathyroïdes.

Discussion. — Ces chiffres sont assez significatifs. Malgré l'hyperparathyroïdie, la calcémie n'est qu'à 100 mmgr. et la phosphorémie à 79 mmgr.; la rétention phosphatée avec hypocalcémie relative semble très nette.

V. — Observation n. 2. Gutman, Swenson, Parson [74]

Femme de 53 ans, hospitalisée en 1932 avec comme antécédents : lithiase rénale (ablation de calculs dans le rein droit en 1917), anorexie, nausées, vomissements, perte de poids, pyélonéphrite, ablation du rein droit qui montre au microscope une dégénérescence

fibreuse, de nombreux glomérules, hyalinisation des tubes. Le diagnostic de néphrite chronique est posé, apparition de déformations osseuses. Puis, en 1932, nouvelle perte de poids, faiblesse, douleurs osseuses dans les épaules. A la radiographie, décalcification de l'humérus avec kyste. *La calcémie est à* 139 *mmgr. et la phosphorémie inorganique à* 53 *mmgr.* Les signes d'insuffisance rénale augmentent, l'albuminurie s'accentue, l'urée monte à 1 gr. 36, la P.S.P. diminue, on pratique une parathyroïdectomie.

VI. — Observation n. 4. Gutman, Swenson, Parson [74]

Femme de 60 ans qui, en 1910, accuse des coliques néphrétiques avec élimination de calculs, puis cystite en 1931. En 1932, fracture des deux ischions, constipation, vomissements, nausées. On constate une dilatation du bassinet et rein polykystique. L'examen montre en 1932 : albuminurie, urémie à 1 gr. La radiographie osseuse met en évidence des images d'ostéite parathyroïdienne. *La calcémie est à* 100 *mmgr. et la phosphorémie inorganique à* 84 *mmgr.* La malade meurt en 1933, sans intervention chirurgicale. La nécropsie montre bien une tumeur de la parathyroïde supérieure droite.

VII. — Observation n. 5. Gutman, Swenson, Parson [74]

Femme de 24 ans qui a présenté des épisodes fréquents d'œdème de la face et des chevilles depuis l'âge de 11 ans. Avec une albuminurie persistante, une P.S.P. réduite. Urémie à 0,45, puis à 0,70 avec acidose et néphrite chronique marquée En 1931, *la calcémie est à* 96 *mmgr., la phosphorémie inorganique à* 83 *mmgr.* La tension artérielle est normale, la radiographie montre l'image caractéristique d'une ostéite fibro-kystique. Elle meurt en 1932 d'urémie et la nécropsie montre une glomérulonéphrite avec atrophie rénale.

VIII. — Observation n. 23a. Castelman, Mallory [115]

Il s'agit d'une femme de 25 ans qui est hospitalisée pour asthénie très accusée, polyurie, polydypsie, chute des dents. Elle pré-

sente une petite masse au niveau du cou, à droite. Elle est très anémiée, et l'analyse d'urines montre une albuminurie à 60 mmgr., des hématies, le tout associé à des symptômes urinaires. La radiographie du crâne montre une ostéite fibro-kystique, *la calcémie est à 80 mmgr. et la phosphorémie inorganique à 90 mmgr.* La patiente meurt et la nécropsie met en évidence, en plus d'une atteinte rénale nette, une hyperplasie des parathyroïdes.

IX. — Observation de M. le Professeur Dupérié

Dans cette observation qui est transcrite plus loin, nous trouvons chez une femme atteinte de néphrite azotémique avec ostéite fibro-kystique, une calcémie à 129 mmgr. et une phosphorémie inorganique à 55 mmgr. Cette observation, comme les précédentes, rentre dans le même cadre.

GROUPE II

Cas où l'hyperphosphorémie n'apparaît qu'après la parathyroïdectomie :

Les deux observations suivantes sont moins caractéristiques que les neuf observations précédentes. Nous trouvons une hypercalcémie mais une hypophosphorémie malgré cette association hyperparathyroïdie-néphrite chronique.

Peut-on penser, comme le suggéraient certains auteurs, que l'hyperparathyroïdie qui est hypophosphorémiante, l'emporte sur la néphrite chronique pour s'opposer à cette hyperphosphorémie; en faveur de cette supposition, il y a le fait que la parathyroïdectomie semble libérer très rapidement le mécanisme de rétention du phosphore par la néphrite chronique, car la phosphorémie s'élève très rapidement au-dessus de la normale après l'opération.

X. — Observation Elson, Wood, Radvin [12]

Femme de 35 ans qui, de 1930 à 1934, présente une lassitude croissante avec asthénie, polyurie, polydypsie, constipation sévère et des crises de douleurs articulaires et osseuses au niveau du pied, des chevilles, du coude, avec albuminurie et cylindrurie. En 1934, elle est hospitalisée et examinée. On constate une perte de poids de 16 kgs et l'examen urinaire souligne une albuminurie importante avec modification accusée de l'élimination des colorants. L'ensemble des signes implique un diagnostic de glomérulonéphrite. L'examen radiologique fait systématiquement montre une ostéite fibro-kystique caractéristique. *La calcémie est à* 150 *mmgr., la phosphorémie inorganique à* 27 *mmgr.* En mai 1934, on pratique une parathyroïdectomie sur un adénome parathyroïdien. Par la

suite, tous les symptômes s'améliorent, la calcémie revient à son chiffre normal, mais après l'opération, le chiffre de phosphore s'élève à 44 mmgr. où il se maintient. Les examens pratiqués un an après montrent que les modifications osseuses pré-opératoires ne sont pas changées, de même que les lésions rénales qui sont restées au point où elles étaient au moment de l'opération.

XI. — Observation n. 1. Gutman, Swenson, Parson [74]

Marin de 34 ans, hospitalisé en 1933 pour perte de poids, faiblesse, fracture de l'humérus droit (en 1932), polydypsie, polyurie, douleurs dans les bras et la poitrine, vomissements, constipation, nausées. A l'examen on constate un gonflement osseux palpable sur le tibia droit et une petite tuméfaction sur la région thyroïdienne. Les urines contiennent de l'albumine. *La calcémie est à* 157 *mmgr., la phosphorémie inorganique à* 27 *mmgr.* Les phosphatases : 6 unités Bodansky. Les épreuves fonctionnelles rénales soulignent une insuffisance très nette. La radiographie osseuse montre une ostéite fibro-kystique et des calcifications dans les champs rénaux. La parathyroïdectomie est pratiquée. Tous les signes rentrent dans l'ordre. La calcémie tombe à 97 mmgr. pour 1000 et la phosphorémie s'élève à 40 mmgr.

GROUPE III

Cas douteux

Le premier cas, parce que la néphrite chronique ne semble pas évidente.

Le deuxième et le troisième cas parce que la parathyroïdectomie n'ayant pas été pratiquée, on ignore si l'élévation du phosphore n'aurait pas succédé à l'opération, comme pour les deux observations précédentes.

XII. — Observation Boyd, Milgram, Sterns [84]

Homme de 21 ans qui, depuis deux ans, présente des douleurs osseuses, une faiblesse très marquée, des crises de vomissements avec polydypsie, polyurie. La radiographie souligne une ostéite fibro-kystique. *La calcémie est à* 153 *mmgr. et la phosphorémie inorganique à* 39 *mmgr.* Les fonctions rénales sont très faiblement touchées. Baisse légère de la P.S.P. Pas d'albuminurie. La parathyroïdectomie pratiquée amène une régression de tous les symptômes et une guérison.

XIII. — Observation n. 1. Weil, Langlois [131]

Femme de 46 ans qui présente des douleurs intolérables au niveau de la jambe gauche, datant de dix ans, et amenant une marche douloureuse. Il y a de plus, constipation, anorexie. A l'examen, on note une tuméfaction fluctuante, grosse comme une noisette à droite et à gauche le long de la face interne du tibia, de même qu'à la partie supero-externe des deux bras. Amaigrissement de 20 kgs en trois mois. La tension artérielle est de 19/10. La température oscille entre 37 et 38. La radiographie montre une image d'ostéite fibro-kystique. *La calcémie est à* 176 *mmgr. et la phosphatémie du sérum à* 82 *mmgr.* (au lieu de 120 mmgr. pour 1000).

L'azotémie est à 0,57 gr., bientôt l'anorexie est totale. Il y a anurie et mort dans le coma urémique.

XIV. — Observation Schrumpf, Harbitz [19]

Homme de 58 ans qui, en 1931, constate dans ses urines du sable ainsi que quelques petits calculs éliminés et mis en évidence par la radiographie de la région rénale. Puis, en 1935, perte d'appétit, nausées, vomissements, asthénie. En 1937, il est hospitalisé. On trouve à la base du cou une petite tuméfaction dans la région thyroïdienne droite. L'urée sanguine est à 0,75 gr. puis 1,97 gr. Il y a albuminurie. *La calcémie est à 200 mmgr. et la phosphorémie inorganique à 12 mmgr.* La parathyroïdectomie est pratiquée. L'état du malade s'améliore, et les chiffres du Ca reviennent à la normale.

Discussion. — Nous constatons donc une hypercalcémie importante, mais une hypophosphorémie, ce qui s'explique mal puisqu'il y avait en principe deux raisons d'y avoir hyperphosphorémie : d'abord, du fait du chiffre très élevé du Ca supérieur à 180 mmgr., d'autre part, à cause de la néphrite chronique surajoutée. Malheureusement, après la parathyroïdectomie, le chiffre du phosphore ne nous est pas indiqué. Nous ignorons donc si cette opération a libéré le mécanisme de la rétention phosphatée secondaire à une néphrite.

GROUPE IV

Les cas sans rétention phosphatée évidente

L'observation suivante ne laisse soupçonner à aucun moment une rétention phosphatée, même en puissance, malgré la néphrite chronique évidente associée à l'hyperparathyroïdie. Ces cas semblent mettre en brèche la théorie d'Albright.

XV. — Observation Penberton, Geddie [44]

Fille de 14 ans, hospitalisée en 1939 pour vomissements, perte de poids, constipation, polydypsie, polyurie, nocturie. L'examen montre une urée sanguine à 0,80, une P.S.P. très diminuée. La radiographie osseuse fait la preuve d'une décalcification osseuse. La calcémie est à 163 mmgr., la phosphorémie inorganique à 24 mmgr. La parathyroïdectomie pratiquée amène une disparition de tous les signes, une calcémie qui tombe à 78 mmgr. et une phosphorémie qui monte à 33 mgr. Par la suite, la calcémie revient à 100 mmgr.

Discussion. — Ici donc la néphropathie ne semble pas avoir eu de répercussion sur le métabolisme du phosphore et du Ca. peut-être conviendrait-il de discuter de la valeur de la lésion rénale exacte diagnostiquée, sans doute à tort, glomérulonéphrite. Cette observation reste donc douteuse.

En résumé. — Sur les quinze observations d'hypeparathyroïdies associées à une néphrite chronique (en éliminant l'observation XIII, qui ne semble pas avoir présenté de complications rénales), nous considérerons :

1) Les valeurs de la phosphorémie.
2) Les valeurs de la calcémie.

A) La phosphorémie

a) Nous trouvons donc neuf observations nettes de la première à la neuvième où l'hyperphosphorémie inorganique est évidente malgré l'hyperparathyroïdie.

b) Dans les six observations restantes, nous nous trouvons en face du tableau classique caractérisé par une hypercalcémie et une hypophosphorémie, mais les observations ne sont pas toutes identiques.

1° Deux observations (X et XI) ont une hyperphosphorémie n'apparaissant qu'après la parathyroïdectomie et de façon nette.

2° Deux observations sont douteuses, car elles se présentent, certes, avec une hypophosphorémie d'emblée, mais la parathyroïdectomie n'ayant pas été pratiquée ou le chiffre de la phosphorémie n'ayant pas été donné, nous ignorons ce qu'il est advenu de cette phosphorémie après l'opération. Nous pouvons tout de même, du fait de leur ressemblance, les faire entrer dans le cadre de l'observation suivante.

c) L'observation XV reste le cas isolé où à aucun moment il n'y a eu apparition d'une rétention phosphatée.

En conclusion. — Dans 65 % des cas, le diagnostic d'hyperparathyroïdie sera rendu difficile du fait des modifications du syndrôme minéral portant sur la phosphorémie qui présente des chiffres supérieurs à la normale au lieu de les avoir abaissés.

Dans les 35 % des cas restants, nous trouvons d'emblée une hypophosphorémie, comme dans le tableau classique de l'hyperparathyroïdie, mais son chiffre peut parfois s'élever au-dessus de la normale, après la parathyroïdectomie, ou très rarement rester inférieur à la normale, même après l'opération.

B.) La calcémie

Sur ces quinze observations, son chiffre est paradoxalement inférieur ou égal à la normale dans quatre de ces observations, ceci malgré l'hyperparathyroïdie, soit dans un pourcentage de 29 % des cas (V, VI, VII, VIII).

F. — LE METABOLISME MINÉRAL DANS L'HYPERPARATHYROIDIE AVEC LITHIASE

Il serait intéressant de savoir si le métabolisme dans ce type clinique de l'hyperparathyroïdie présente un aspect particulier. En conséquence :

1° Nous avons considéré d'abord la valeur des minéraux au cours des lithiases isolées, c'est-à-dire dans les cas de lithiases hyperparathyroïdiennes pures sans néphrites.

Sur les neuf observations de ce type que nous avons rencontrées nous avons trouvé à chaque fois **une hypercalcémie** et **une hypophosphorémie,** exactement comme dans les cas d'hyperparathyroïdies pures.

2° Nous avons ensuite recherché la valeur de ces minéraux dans le sang au cours des lithiases associées à des néphrites chroniques et nous avons alors constaté qu'il y avait d'une façon à peu près constante, une hypercalcémie, mais en revanche une hyperphosphorémie, certainement pas imputable à la lithiase, mais sans doute à l'atteinte rénale, de la même façon que nous l'avions observé dans les formes cliniques sans lithiase.

Mais en réalité, cette distinction au cours d'hyperparathyroïdies entre la lithiase rénale isolée et celle associée à une néphrite chronique, est-elle vraiment très nette ou du moins fréquente? Car il semble que bien souvent au cours de ces lithiases, on constate une petite atteinte du parenchyme, mais insuffisamment tout de même pour influencer le métabolisme minéral.

III. — ETUDE CLINIQUE DES NÉPHROPATHIES DE L'HYPERPARATHYROIDIE

A. — LES NÉPHRITES CHRONIQUES

a) Modalités évolutives de l'association hyperparathyroïdie et néphrites chroniques

Sans tenir compte pour l'instant de la forme avec lithiase rénale, que nous verrons plus loin, il est possible, selon leur date d'apparition, de classer grossièrement en deux aspects, les signes cliniques néphrétiques et parathyroïdiens au cours de l'hyperparathyroïdie :

— D'une part, les troubles rénaux précédant les signes parathyroïdiens encore absents ou latents;

— D'autre part, les troubles rénaux succédant aux signes de l'hyperparathyroïdie déjà diagnostiquée.

En réalité, cette classification est trop simplifiée, car les aspects cliniques rencontrés sont beaucoup plus complexes. Nous allons rapidement les considérer :

1° Aspect . **Néphrite chronique. Syndrome isolé.**

Dans cette éventualité le malade présente une néphropathie diagnostiquée : néphrite chronique, mal de Bright, urémie, parfois, mais rarement, hypertension isolée. Jamais on ne rencontre la forme œdémateuse. Sous cet aspect, on ne pense nullement à une hyperparathyroïdie du vivant du malade. Ce n'est qu'après sa mort par évolution fatale de son affection rénale que la nécropsie faite systématiquement met en évidence un adénôme ou une hypertrophie parathyroïdienne marquée associée à des dépôts de calcium localisés au rein, ou dissé-

minés dans divers organes. L'étiologie des troubles rénaux est alors faite, mais rétrospectivement.

Cette complication bruyante d'une hyperparathyroïdie latente est heureusement rare, cependant elle doit venir à l'esprit des cliniciens. Nous allons citer trois observations selon cet aspect.

1) Observation de Mac Callum et Hopkins [25]

Jeune homme de 26 ans, atteint depuis plusieurs années de néphrite chronique et chez qui, deux ans avant sa mort, est pratiquée une décapsulation du rein. Il meurt d'urémie. A l'autopsie, on trouve un adénome parathyroïdien bien caractéristique reconnu histologiquement, donnant rétrospectivement l'étiologie de l'atteinte rénale.

2) Observation de Mac Callum, *citée par* Albright [25]

Jeune homme de 23 ans, présentant des nausées, vomissements, faiblesse, durant une semaine environ, puis tout rentre dans l'ordre. Il se fait hospitaliser quand même. La tension artérielle est à 14/10, l'azotémie à 1 gr. 85. Albumine importante dans les urines ainsi que leucocytes et hématies. Le malade meurt d'urémie. A l'autopsie on trouve, en plus des lésions de néphrite chronique et des calcifications des tubes urinaires, une hypertrophie des parathyroïdes les plus basses, une raréfaction osseuse des vertèbres, permettant rétrospectivement de poser un diagnostic d'hyperparathyroïdie.

3) Observation de Hubbard et Wentworth [86]

Jeune homme de 20 ans, qui présente une néphrite chronique dont il meurt. A l'autopsie on trouve : a) une néphrite interstitielle grave avec hydronéphrose droite, diverses calcifications dans quelques organes (cœur, artères gastro-épiploïques); b) une ostéite fibrokystique bien caractéristique au niveau du crâne, des côtes et des vertèbres, de plus, deux parathyroïdes hypertrophiées.

2° Aspect : **Néphrite chronique, syndrome isolé, puis apparition de symptômes d'hyperparathyroïdie.**

Il s'agit bien d'une néphrite chronique, mais le diagnostic d'hyperparathyroïdie n'est pas une découverte d'autopsie, c'est du vivant du malade que l'on est mis sur la voie d'un trouble des parathyroïdes, soit par suite d'une calcémie faite fortuitement et révélant un chiffre élevé de Ca ;

Soit du fait de troubles osseux ou radiographiques ;

Soit par la présence d'une tumeur palpable à la base du cou, faisant penser à une tumeur des parathyroïdes.

Quels que soient les moyens qui ont fait découvrir cette affection, l'association des troubles rénaux et parathyroïdiens est nettement mise en évidence du vivant du malade, permettant de ce fait, une décision thérapeutique.

Tel est le cas de l'Observation I, du malade de Elsom-Wood-Radvin [12] pour qui avait été posé le diagnostic de glomérulo néphrite chronique diffuse et chez qui une radiographie osseuse montre une ostéoporose anormale du crâne, suggérant la possibilité d'une hyperparathyroïdie. Les recherches minérales conduisent au diagnostic d'ostéite fibro-kystique associée à des troubles rénaux.

3° Aspect : **Hyperparathyroïdie au cours de laquelle se développe une néphrite chronique.**

Il s'agit ici d'un individu qui présente une hyperparathyroïdie bien diagnostiquée du type Recklinghausen chez qui se développe une néphrite chronique.

Toutes les modalités sont possibles : ou bien la néphrite chronique est suffisamment prise à temps pour que son évolution soit stoppée par une opération sur les parathyroïdes, ou bien l'évolution se fait vers une urémie mortelle.

Enfin, il existe parfois, une forme clinique particulière, celle d'une hyperparathyroïdie suivie de mort et chez qui, à la

nécropsie, on trouve une atteinte des reins, latente cliniquement.

a) Citons l'observation d'Albright (rapportée plus loin) où chez un malade, l'ostéite fibro-kystique, bien diagnostiquée depuis deux ans, se complique de troubles urinaires qui incitent aux recherches de laboratoire, mettant en évidence une albuminurie importante, une azotémie marquée et une diminution de la perméabilité rénale aux colorants. L'opération pratiquée amène une modification favorable du syndrome rénal par la suite.

b) Asknasy parle : « d'une malade présentant une hyperparathyroïdie nette peu de temps après son hospitalisation. La nécropsie systématique souligne une néphrite interstitielle.

c) Harbitz, Meyer, Ask-Upmak, Penecke, ont cité des observations tout à fait semblables à la précédente.

d) Bergstrand nous rapporte dans une observation le cas : « d'une femme de 55 ans, hyperparathyroïdienne, qui présente une hypertension avec albuminurie. Elle meurt et à l'autopsie on trouve une glomérulo-néphrite chronique diffuse, subaiguë.

e) Ici se situe une observation bordelaise recueillie dans le service de M. le Professeur Dupérié, dont la malade a été opérée par M. le Professeur Papin. Nous ne saurions trop les remercier de la bienveillance qu'ils ont bien voulu nous témoigner.

« Il s'agit de Mme Dubuc Marie-Rose, 23 ans, qui se plaint en été 1837, de lassitude générale, de douleurs profondes osseuses au niveau des membres inférieurs. Au moindre traumatisme elle accuse des douleurs violentes qui sont de la même intensité au niveau du maxillaire inférieur où les dents sont en très mauvais état. On ne trouve pas de tuméfactions osseuses. Jamais elle n'eut de fractures spontanées. A la suite d'un traitement à base de calcium les douleurs disparaissent, puis un mois après, de nouveau, douleurs au membre inférieur gauche. On constate une légère pollakiurie diurne et nocturne, mais jamais de sable et de dépôt rouille dans les urines qui, cependant, depuis deux ans laissent un « dépôt collant blanchâtre au fond du vase. »

» En 1939, pendant les trois premiers mois de l'année, crises de coliques hépathiques avec, par la suite, constipation très tenace. L'appétit diminue, tandis qu'apparaissent des sensations de pesenteurs gastriques.

» Le 30 mars 1939, M. le Professeur Papin pratique une cholécystostomie. Le compte rendu opératoire souligne : « des voies biliaires rouges, pas de calculs perceptibles à l'exploration manuelle. Suites normales. »

» Un examen pratiqué le 24 avril 1939 montre une région hépathique sensible, une tension artérielle de 10/6, indice 2, une atrophie et une hypotonie musculaire, des douleurs osseuses spontanées et provoquées au niveau des deux fémurs, surtout celui de gauche.

» Le laboratoire indique : urée sanguine : 1,20 gr; calcémie totale : 129 mmgr., calcémie ionisée : 42 mmgr. pour 1000. Protides totaux dans le sang : 105,40. Phosphorémie inorganique : 55 mmgr. pour 1000. Phosphatases sanguines : 14 unités Bodansky. L'albuminurie est à 0,03 et l'élimination urinaire de la P.S.P. est à 70 %.

» La radiographie montre : « images lacunaires au niveau de la voûte du crâne, du bassin, du fémur (extrémités inférieures et supérieures), de l'humérus (extrémités inférieures), intégrité apparente des autres pièces du squelette.

» Le calciurie :

Le 27 avril : dans 2500 cc. = 0,023 gr. pour 1000.
Le 28 avril : dans 900 cc. = 0,126 gr. pour 1000.
Le 29 avril : dans 1550 cc. = 0,090 gr. pour 1000.
Le 30 avril : dans 1.350 cc. = 0,100 gr. pour 1000.

» Elle est décédée le 29 juillet 1940 à la suite de la fermeture de la vésicule biliaire par une affection intercurrente. »

4° Aspect : **Hyperparathyroïdie aiguë, correspondant au type III de la classification d'Albright.**

Il s'agit d'une forme avec atteinte très grave de l'état général, mais dont nous étudierons tous les aspects cliniques dans un chapitre ultérieur dont elle fera l'objet. Elle se caractérise, en plus de l'atteinte générale, par une azotémie élevée, évoluant en très peu de temps vers la mort, après oligurie, puis anurie.

5° Aspect : Hyperparathyroïdie à allure digestive.

Il s'agit d'un malade chez qui on découvre un ulcus duodénal, le malade meurt d'urémie et à l'autopsie on trouve des parathyroïdes augmentées de volume.

Nous ne pouvons étudier en détail les pathogénies possibles de cet aspect clinique, puisqu'il ne fait pas l'objet de cette thèse, mais nous tenons cependant à signaler qu'au cours de ce type clinique il y a bien une association hyperparathyroïdie et néphrite chronique mais précédée d'une atteinte gastrique qui semble même redoubler sous l'influence de la thérapeutique habituelle. L'auteur des deux observations que nous allons citer, souligne l'importance à attribuer aux symptômes d'anorexie, d'hypotonie musculaire, de léthargie, et de vomissements qui pourraient peut-être mettre sur la voie d'une hyperparathyroïdie d'un type aigu, lorsqu'on se trouve en présence d'un tel ulcus.

Observations de Milton, Rogers

Cas 1. — Nègre de 36 ans qui, depuis sept ans présente des douleurs épigastriques intenses, calmées par des poudres alcalines. La radiographie montre un ulcus duodénal. On essaye un traitement médical. A ce moment-là, il y a perte de poids, apathie, indifférence, et une petite augmentation de volume de la thyroïde (?). La tension est à 14/8 et monte à 17/11. L'urée sanguine et les analyses d'urines sont alors normales. Puis les signes généraux s'accentuent, le malade est affaibli, indifférent, les vomissements augmentent d'intensité; on constate chez ce malade, une certaine désorientation tandis qu'il se plaint de céphalées. Le malade tombe dans un demi-coma, tandis qu'une pneumonie intercurrente fait son apparition. L'urée sanguine monte à 0,85 gr., bientôt oligurie, puis anurie. L'urémie s'accentue (1,60 gr.) et le malade meurt dans le coma. A la nécropsie on trouve : un adénome parathyroïdien, un rein contenant de grandes étendues de calcification au niveau des tubes et des cellules épithéliales bordant ces tubes. Dans quelques rares glomérules, il y a des dépôts de Ca.

Cas 2. — Homme de 53 ans, hospitalisé pour douleurs épisgastriques, deux à trois heures après les repas, jointes à des vomissements. Les analyses de la fonction rénale ne montrent rien d'anormal. On diagnostique un ulcus gastrique et on pratique une gastrectomie. Les vomissements persistent après l'opération. Le malade devient indifférent, léthargique. Il tombe dans un demi-coma. L'urée monte à 2 gr. 39. Il meurt avec une ascension thermique terminale. A la nécropsie, on trouve une hypertrophie des parathyroïdes, du Ca diffus dans les reins au niveau des cellules épithéliales et des tubes, et dans leur lumière. Nécrose des cellules tubulaires à certains niveaux, prolifération des cellules de la capsule de Bowman. De rares glomérules sont partiellement ou complètement en fibrose.

b) Séméiologie clinique et biologique des néphrites de l'hyperparathyroïdie

En relisant vingt-cinq observations recueillies dans la littérature médicale, nous avons voulu savoir si la symptomatologie et l'exploration fonctionnelle du rein présentaient une allure particulière au cours des hyperparathyroïdies.

Nous avons donc résumé, pour chaque observation, les signes ayant trait à l'atteinte rénale, sans nous préoccuper chez ces hyperparathyroïdiens de toute autre symptomatologie, et nous nous sommes efforcé d'en tirer quelques conclusions.

Mais nous devons signaler que pour l'exploration fonctionnelle du rein, ces observations étant pour la plupart antérieures à 1940, il n'a jamais été pratiqué de recherche de la « clearence » rénale, qui aurait pu nous indiquer d'un façon un peu plus précise les localisations de l'atteinte rénale.

Observation Elsom, Wood, Radvin [12]

Albuminurie, cylindrurie, densité des urines : 1006.

Polyurie, P.S.P. 33 % à la première heure, 15 % à la deuxième heure.

Hypercholestérolémie à 4 gr. 25.

Observation Oliver I [13]

Syndrome azotémique : anorexie, vomissements, nausées, état sommeilleux.

Œdème des chevilles, dyspnée, langue sèche.

Tension artérielle 16/10, albuminurie, densité des urines à 1010-1018.

Cylindrurie : cylindres granuleux et hyalins, leucocytes, hématies.

Azotémie : 0 gr. 76 puis 1 gr. 36. R. alcalines : 75 cc. %.

Observation Oliver II [13]

Anorexie, perte de poids, vomissements, peau sèche, état sommeilleux, langue sèche. Tension artérielle : 10/8.

Azotémie : 1 gr. 76. R. alcalines : 50 cc. %, densité de l'urine : 1012.

Observation Hanes [16]

Hydronéphrose D, azotémie : 0 gr. 30, P.S.P. : 35 % à la première heure, cylindres hyalins et leucocytes, densité de l'urine : 1012, trace d'albumine, azote total du sang : 58 %.

Observation Schrumpf, Harbitz [19]

Trace albumine, hématies, leucocytes dans le culot, azotémie : 0 gr. 75, densité de l'urine : 1007-1013, tension artérielle : 15/8.

Observation Albright, Bard, Coupe, Bloomberg [25]

Polyurie, tension artérielle : 15/8, densité de l'urine à 1002, albuminurie + + +, P.S.P. : 1 % à la quinzième minute, 4 % à la trentième minute, 10 % à la quatre-vingt-dixième minute.

Azote total du sang : 55 %.

Observation Bergstrand [30]

Tension artérielle élevée, trace albumine, densité des urines à 1005.

Observation Hoffheinz [110]

Azotémie totale : 221 mmgr., tension artérielle : 8/5.

Observation Mac Callum [25]

Nausées, vomissements, polyurie, albuminurie, azotémie : 1 gr. 85, tension artérielle : 14/10, leucocytes, hématies dans les urines, densité des urines : 1007 à 1009.

Observation Mac Callum [28]

Urée élevée.

Observation Barr, Bulger II

Albuminurie, cylindres hyalins, granuleux, hypotension, azotémie totale 0,70. P.S.P. très ralentie.

Observation Pemberton, Geddie

Vomissements, polyurie, densité des urines : 1004 à 1010 trace albuminurie, quelques leucocytes dans les urines, P.S.P. : 40 % à la deuxième heure, azotémie : 0 gr. 80.

Observation Rogers I [57]

Vomissements, apathie, cylindres granuleux, hyalins, tension artérielle : 14/8, azotémie : 0 gr. 96, anurie.

Observation Rogers II

Vomissements, nausées, tension artérielle : 15/10, densité des urines : 1015, abuminurie, azotémie : 2 gr. 32, cylindres hyalins.

Observation Castelman, Mallory I [73]

Densité des urines : 1006-1012, albuminurie, hématies, leucocytes dans les urines, P.S.P. : 15 % à la première heure, azotémie totale : 120 mmgr.

Observation Gutman, Sweeson, Parson I

Vomissements, polyurie, albuminurie, azotémie totale : 39 %.

Observation Gutman, Sweeson, Parson II

Anorexie, vomissements, nausées, sédiment urinaire chargé, azotémie : 0 gr. 47 puis 1 gr., albuminurie, P.S.P. : 10 % à la trentième minute, tension artérielle : 10/8.

Observation Gutman, Sweeson, Parson III

Œdème léger de la face et des chevilles, albuminurie, P.S.P. : 5 % à la trentième minute, azotémie : 0 gr. 75, acidose.

Observation Boyd, Milgram, Sterns [84]

Vomissements, nausées, appétit diminué, polyurie, tension artérielle : 11/7, R. alcalines : N., densité des urines : 1010, cylindres hyalins et granuleux, azotémie totale : N., P.S.P. à la première heure : 19 %, à la deuxième heure : 32 %.

Observation Box, de Wesselow

Nausées, vomissements, polyurie, densité des urines : 1010, cylindres hyalins et granuleux, azotémie : 1 gr. 25; R. alcalines : 23 cc. %.

Observation Ask, Upmark [98]

Vomissements, albuminurie.

Observation Noble [106]

Albuminurie.

Observation Weill, Langlois, Aime I

Anurie, anorexie, tension artérielle : 19/10, azotémie : 0 gr. 57.

Observation Weil, Langlois, Aime II

Vomissements, hématurie.

Observation du Professeur Dupérié

Pollakiurie, tension artérielle : 10/6, azotémie : 1 gr. 20.

Discussion. — 1° Nous constatons d'abord que **l'albuminurie** est très fréquente, elle apparaît dans 64 % des cas.

D'autre part, nous trouvons très souvent soulignée la présence d'hématies dans les urines.

Ces éléments nous inciteraient-ils à songer à une atteinte glomérulaire selon les théories de Hamburger. Il ne s'agit, certes pas, d'albuminurie par stase rénale due à une asystolie car les malades de ces observations citées ne présentent qu'exceptionnellement des troubles cardiaques. Quel est le mécanisme exact de cette albuminurie ? Les travaux à ce sujet sont trop peu nombreux et d'avis bien opposés pour que nous puissions ici en faire une synthèse.

2°) **La polyurie** apparaît dans 40 % des cas.

Pour les uns, elle traduit une atteinte rénale provoquant une hyperfiltration glomérulaire ou hyporésorption tubulaire. Pour d'autres, elle est la preuve d'une action hormonale, soit par excès de ralentissement de l'émission d'hormone antidiurétique de l'appareil encéphalo-hypophysaire, soit par action de l'hormone parathyroïdienne qui aurait un effet diurétique.

Il faut tout de même constater comme nous le disent Elsom, Wood, Radvin : « que cette polyurie disparaît souvent après l'ablation de la tumeur **des parathyroïdes,** suggérant que ce signe ne prouve pas nécessairement l'atteinte rénale. »

Certains auteurs pensent plutôt que cette polyurie est un moyen pour l'organisme de se débarrasser d'une quantité excessive de calcium et de phosphore, tant que l'incapacité d'élaborer de l'urine concentrée persiste.

3°) Soulignons que dans toutes ces observations, la **densité** urinaire est inférieure à la normale. C'est une urine diluée puisque la densité ordinaire des urines étant de 1.022, nous ne trouvons ici que des chiffres le plus souvent inférieurs à 1.010, variant entre 1.002 et 1.011, le chiffre le plus élevé étant 1.015.

Peut-on, comme certains le suggèrent, penser que cette dilution traduit une atteinte de l'épithélium tubulaire qui aurait

perdu son pouvoir de concentration de l'urine glomérulaire. Ici, non plus, il ne nous est pas possible de conclure.

Notons que cette baisse de la densité urinaire n'est pas concomitante d'une hypertension artérielle.

4°) **L'azotémie** est à des taux élevés et variables, sans jamais atteindre des chiffres très importants, sauf dans les périodes terminales de la maladie, où cette azotémie peut monter jusqu'à 2,30 gr. La majorité des chiffres oscille entre 0,70 gr. et 1,50 gr.

Cette hyperazotémie apparaît dans 40 % des cas. De plus, le syndrome clinique azotémique est fréquent. Le malade se plaint d'anorexie complète, de nausées, et il vomit.

5°) Quant **à l'épreuve fonctionnelle des colorants,** surtout celle de la Phénol-Sulfone-Phtaleïne, bien qu'elle soit approximative et que son élimination rénale soit mal expliquée, elle a tout de même une valeur clinique importante, et dans nos vingt-cinq observations, à chaque fois que cette épreuve a été pratiquée, elle a montré un retard considérable à l'élimination.

6°) **L'atteinte tubulaire** est caractérisée par la présence de cylindres hyalins et granuleux, fréquemment trouvés dans le culot de centrifugation. On les rencontre dans 45 % des cas.

7°) Sur les douze observations qui font mention de **la tension artérielle,** on constate qu'elle n'est qu'une seule fois supérieure à la normale (19/10) alors qu'elle lui est six fois égale et cinq fois inférieure. (La maxima variant de 10 à 8 et la minima de 8 à 5).

L'hypertension artérielle n'est pas le caractéristique de ces observations, éliminant de ce fait les néphrites d'ordre vasculaire.

8°) Enfin, **l'œdème** a été souligné dans deux observations seulement (XIII et I). Dans l'une, cet œdème est très léger et fugace (XIII, I). Dans l'autre, il était un peu plus accentué. La forme hydropygène n'est donc pas une manifestation clinique de l'atteinte rénale des hyperparathyroïdies.

En conclusion, nous constatons que dans ces formes rénales,

nous trouvons associés à une albuminurie, des cylindres hyalins et granuleux, une hyperazotémie, mais sans hypertension ni œdème. Cette allure clinique pourrait peut-être nous faire penser à une étiologie parathyroïdienne en présence d'une telle néphrite chronique.

B. — LES NEPHROPATHIES « AIGUES » OU HYPERPARATHYROIDIES AIGUES (Type III, Albright)

Comme nous l'avons écrit page 2, Albright avait classé les affections rénales de l'hyperparathyroïdie en trois types. Il avait tout particulièrement insisté sur le type III qu'il considérait comme une hyperparathyroïdie aiguë. Nous allons étudier ce type d'affection en citant quelques observations cliniques bien caractéristiques, puis nous en soulignerons les formes et les symptômes cliniques.

I. — Citation des observations.

a) Observation n. 1. Oliver

Femme de 57 ans, hospitalisée en janvier 1939 pour asthénie très marquée, anorexie progressive, amaigrissement important et constipation croissante; tous ces signes ayant apparu depuis six mois. A son entrée à l'hôpital, elle est déshydratée, elle présente des nausées, des vomissements, un état somnolent, une langue sèche; la tension artérielle est à 16/10. Le rein gauche est palpable et sensible. Les analyses d'urines révèlent une densité urinaire à 1018 avec, dans le culot de centrifugation, des hématies, des cylindres granuleux et hyalins, des leucocytes. La culture de ce culot reste négative. La malade est oligurique. L'urée sanguine à six jours d'intervalle est de 0,76 gr., puis 1,36 gr. Les réserves alcalines : 75,8 %. La malade devient de plus en plus stuporeuse; la tension artérielle baisse à 7/5, la température monte, le pouls s'accélère quelques instants avant la mort, qui se fait dans le coma neuf jours après le début de son hospitalisation. La nécropsie met sur la voie du diagnostic : elle révèle un adénome parathyroïdien important,

pesant 3,8 gr. Le rein accuse une sévère nécrose de l'épithélium tubulaire avec dépôt de calcium dans le tissu mort, une nécrose modérée des glomérules avec dépôt calcaire, quelques glomérules sont hyalinisés; les vaisseaux interlobaires ont des dépôts calcaires dans leur couche élastique. Le reste de l'examen histologique des tissus révèle des dépôts calcaires dans divers organes (estomac, foie, poumon), mais d'une façon insuffisante pour expliquer cette symptomatologie terminale. Microscopiquement, le cœur présente une nécrose modérée des fibres musculaires avec dépôts calcaires.

b) Observation n. 2 Oliver

Femme de 56 ans, admise en janvier 1939 à l'hôpital avec la même symptomatologie que la malade précédente. Mais chez elle on note de plus, une petite tumeur palpable au niveau de la glande thyroïde. L'urée-sanguine est à 1,76 gr. Les réserves alcalines normales; la calcémie à 196 mmgr. pour 1000. La malade meurt dans le coma trois jours après son admission à l'hôpital. L'autopsie révèle les mêmes lésions macroscopiques et microscopiques que la malade précédente, permettant un diagnostic net d'hyperparathyroïdie.

Ces deux observations caractéristiques diffèrent par le fait que, dans la première, l'atteinte des parathyroïdes n'a été soupçonnée qu'à l'autopsie, alors que dans la seconde on palpe chez le malade vivant, une tumeur du cou; mais toutes les deux accusent cette symptomatologie aiguë que nous n'avons jamais rencontrée dans les hyperparathyroïdies chroniques du type Recklinghausen. Les signes d'atteinte rénale sont présents dans les deux observations.

Nous citerons encore quelques autres cas, moins nets bien qu'évidents.

c) Observation de Hanes

Femme de 49 ans qui présente un riche tableau clinique d'ostéite fibro-kystique avec néphrite (cylindres hyalins, leucocytes et hématies dans le sédiment urinaire, retard à l'élimination des colorants

hydronéphrose, polyurie et pyélites), et chez qui se développe subitement un syndrome aigu : très grande asthénie brusque et croissante, perte de poids de 15 kilos en deux semaines, état nauséeux, température s'élevant à 38°5, déshydratation marquée. La calcémie est à 200 mmgr. pour 1000 et la phosphorémie à 47 mmgr. pour 1000. Sept jours après la calcémie est montée à 220 mmgr. pour 1000 et la phosphorémie à 48 mmgr. pour 1000. L'état général empire, on palpe un nodule dans la région thyroïdienne et la malade meurt quelque temps après. A l'autopsie, on trouve une néphrite chronique tubulaire et glomérulaire, avec dépôts étendus de calcium dans la médullaire, nécrose hépatique focale, sans compter une tumeur parathyroïdienne nécrosée et calcifiée.

d) Observation de Schrumpf et Harbitz

e) Observation de Box, de Wesselow

Déjà citées, sont identiques à celles de Hanes.

Ces trois observations soulignent l'évolution en deux stades de l'hyperparathyroïdie : d'abord une allure chronique, puis subitement, avec l'accroissement parallèle de la calcémie et de la phosphorémie, l'apparition des signes cliniques aigus, identiques à ceux des observations d'Oliver.

Nous allons maintenant citer un cas particulier où il n'est pas fait mention d'atteinte rénale, mais où il est fait preuve d'une intoxication aigüe par l'hormone parathyroïdienne et dont la symptomatologie est semblable à celle des observations précédentes.

f) Observation de Lowenburg, Ginsburg

Il s'agit d'un enfant de 5 ans, hospitalisé pour purpura. Le traitement mis en train est un ensemble d'injections de gluconate de calcium et de parathormone. Au lieu d'une injection quotidienne de 1 cc. (soit 20 unités) de parathormone par jour, il lui est injecté par erreur tous les jours pendant six jours : 100 unités de parathormone. Cette erreur n'est soupçonnée qu'après l'apparition d'un tableau clinique aigu : vomissements qui débutent le deuxième

jour des injections, puis apathie, lenteur à répondre aux questions. Les choses vont en empirant jusqu'au cinquième jour où l'état est critique : léthargie, indifférence, apathie, paupières closes, pas de mouvements spontanés, nausées, vomissements, fièvre élevée et irrégulière. La calcémie recherchée fortuitement révèle un taux de 196 mmgr. pour 1000 et une phosphorémie de 44 mmgr. pour 1000. On interrompt la parathormone et l'on fait en perfusion continue une solution physiologique de chlorure de sodium. Et tout rentre dans l'ordre assez rapidement. Le onzième jour après le début des injections de parathormone, la calcémie et la phosphorémie ont retrouvé leurs taux normaux. La radiographie des reins et des os ne révèle aucune altération.

Notons ici, que l'erreur ne vient pas d'un excès de calcium, mais bien de Ca parathormone, seule responsable de cette symptomatologie aiguë.

En conclusion : 1) ce type III Albright peut prendre d'emblée une allure aiguë, sans que le diagnostic d'hyperparathyroïdie soit posé, mais seulement constaté post mortem, comme dans l'observation I d'Oliver.

2) Cette forme peut être d'emblée aiguë avec un diagnostic d'hyperparathyroïdie possible par suite de la présence de signes cliniques particuliers à cette affection (par exemple la palpation d'une tumeur du type adénome parathyroïdien dans la région cervicale comme dans l'observation II d'Oliver).

3) Enfin, cette forme peut être l'évolution terminale d'une maladie de Recklinghausen déjà bien diagnostiquée, à allure chronique et chez qui se développe subitement une poussée aiguë d'hyperparathyroïdie, comme nous le prouvent les trois dernières observations.

II. — Symptômes de cette forme « type III Albright »

Dans les citations précédentes, nous retrouvons des signes cliniques assez constants :

D'abord des **signes généraux :** soulignons la **perte de poids,** souvent très marquée (tel le cas d'une malade qui perdit 16 kilos

en deux semaines); c'est un des signes les plus fréquents. Il est accompagné de **modifications du psychisme et du système nerveux :** état somnolent croissant, lenteur à la réponse, état stuporeux, perte d'attention, diminution de la sensibilité aux excitations extérieures, immobilité, apathie, dépression psychique, indifférence. Nous constatons aussi, une **asthénie physique** très marquée, obligeant le malade à rester au lit, avec **perte de forces** progressive, une grande **déshydradation,** une **hyperthermie** irrégulière sans jamais atteindre des chiffres très élevés.

A côté de ces signes généraux, ce sont surtout les **signes digestifs** qui frappent. Les plus fréquents sont les **nausées** à toute tentative d'absorption; les **vomissements** abondants qui peuvent prendre une allure croissante ou apparaître par périodes; **l'anorexie** qui va en augmentant pour devenir complète, et une **constipation opiniâtre.** La langue est souvent sèche.

Enfin, ajoutons d'autres signes moins accusés mais fréquemment notés : une **tachycardie terminale,** hors de proportion avec la fièvre légère; des **douleurs** dans le thorax, mal définies; une **tension artérielle** basse.

Les **signes urinaires** sont variables. On souligne souvent : la basse densité des urines, des cylindres granuleux et hyalins, des hématies, des leucocytes dans le culot de centrifugation. Ces signes sont plus accusés à la période terminale où l'on voit l'azotémie augmenter d'une façon nette et le débit urinaire diminuer, passant progressivement de l'oligurie à l'anurie terminale, avec chute de la tension artérielle. L'exitus se fait toujours dans un coma du type urémique, avec tachycardie croissante, polypnée, ascension de la température, sans qu'il soit trouvé d'autres signes physiques graves. On palpe quelquefois une tumeur dans la région parathyroïdienne. La réserve alcaline est le plus souvent à un taux normal. La calcémie est toujours au voisinage de 200 mmgr 0/00 et la phosphorémie très fréquemment supérieure au taux normal et non pas diminué comme dans les hyperparathyroïdies chroniques.

C. — LITHIASE RENALE ET HYPERPARATHYROIDIE

La lithiase rénale est comme le montrent bien des auteurs, en particulier Albright, Aub, Bauer, Rivoire, très fréquente dans l'hyperparathyroïdie constituant presque un élément de la symptomatologie de cette affection, à tel point que maintenant, systématiquement, en présence des lithiases rénales, un des diagnostics étiologiques considérés est celui d'hyperparathyroïdie.

Nous allons essayer, ici, sans trop nous étendre sur la question qui est bien connue, en nous servant de publications médicales, de présenter les divers aspects de la lithiase rénale au cours de l'hyperparathyroïdie.

Nous considérerons, d'une part, les lithiases rénales qui se traduisent par des signes cliniques évidents et celles qui sont découvertes fortuitement.

D'abord, nous passerons en revue les différentes symptomatologies parathyroïdiennes associées ou non à la lithiase rénale, puis nous considérerons les aspects du métabolisme minéral dans ses formes rénales.

1°) Les aspects cliniques de la lithiase rénale elle-même.

a) La lithiase rénale peut se présenter en clinique sous l'aspect de coliques néphrétiques classiques avec une tendance à la récidive. A ce sujet, citons une observation française de Leri, Layani, Lièvre et Weill [26], rapportant : « le cas d'un homme de 31 ans qui présente un riche tableau clinique d'ostéite fibro-kystique et chez qui vont apparaître des crises de coliques néphrétiques successivement en 1926, puis en 1929, jusqu'au moment où, ayant subi une parathyroïdectomie, ses coliques néphrétiques disparaissent ».

b) Dans d'autres cas, ce sont des dépôts calcaires dans les urines qui mettent sur la voie d'une lithiase rénale sans qu'il y ait pour cela coliques néphrétiques. C'est ce que l'on voit dans l'observation de Schrumpf et Harbitz [19] : « où la cons-

tatation de sable et de gravier dans les urines incita à une radiographie rénale, grâce à laquelle on découvrit dans les reins des ombres aux pourtours bien délimités d'un millimètre de diamètre et donnant sur l'image une ombre positive qui fut interprétée comme étant la représentation de petites calcifications ou pierres éparpillées à travers les voies urinaires ».

c) Mais il existe des cas fréquents où la lithiase fait ses preuves cliniques; il n'en reste pas moins des cas d'hyperparathyroïdies où l'on ne découvre que secondairement cette lithiase. C'est une lithiase latente, qui, par suite de sa fréquence, doit pousser le clinicien en présence d'un cas d'hyperparathyroïdie, à utiliser tous les moyens possibles pour la rechercher et la mettre en évidence, non seulement par l'analyse d'urines soignée, mais surtout par la radiographie sous toutes ses formes, car dans de nombreuses hyperparathyroïdies où l'on fit une radiographie systématique, les observations soulignent la découverte de lithiase.

Bulger nous fournit une observation de ce type.

Femme de 54 ans qui présente en 1926 une fracture de la clavicule droite, puis, en 1927, polyurie, gonflement d'un doigt de la main droite, difficultés à la marche. L'examen découvre un gonflement fusiforme de la première phalange de l'index droit. La radiographie osseuse montre une ostéite fibro-kystique et une radiographie de la région rénale souligne la présence de nombreux calculs bilatéraux, mettant sur la voie d'une pyélite légère passée cliniquement inaperçue jusqu'à ce jour; tandis que l'examen des urines met en évidence une pyélite modérée. En 1928, nouvelle fracture de l'humérus gauche, tumeur osseuse du maxillaire. *La calcémie est à* 160 *mmgr. pour mille, la phosphorémie inorganique à* 14 *gr.* Aucun signe de néphrite.

Hoffeinz [110] rapporte le cas d'une lithiase diagnostiquée à la radiographie sans qu'elle ait présenté de troubles cliniques.

Il s'agit de larges étendues semblables à du corail, remplissant la partie la plus élevée du bassinet du rein droit, contenant aussi

des petits grains bilatéraux dont la taille varie d'une tête d'épingle à celle d'un grain de lentille, montrant de plus de l'hydronéphrose marquée du rein droit, de la pyélonéphrite hémo-purulente chronique et de la cystite ».

d) Parfois, le diagnostic n'est jamais posé du vivant du malade, même radiologiquement. C'est alors une découverte de nécropsie.

Telle une observation de Bulger [42] où il s'agit d'une femme morte de bronchopneumonie intercurrente, alors que, jusque là, elle présentait une ostéite fibro-kystique évoluant depuis quelque temps associée à une tumeur palpable des parathyroïdes et à une néphrite chronique, et chez qui on trouve à la nécropsie des calculs nombreux dans la vessie et le bassinet ».

Même fait pour Perreira et Castro-Freire [109] qui, à l'autopsie d'un jeune homme de 16 ans, mort avec le diagnostic d'ostéite fibro-kystique, trouvèrent « des calculs dans le rein et la vessie ».

e) Nous pourrions alors signaler au passage les cas où la cystite est le seul signe clinique frappant suivi bientôt d'une pyélo-néphrite grave dont on ne découvre que secondairement l'étiologie lithiasique et beaucoup plus tardivement l'apparition d'une ostéite fibro-kystique. La constatation de cystite doit donc nous mettre sur la voie d'une lithiase d'origine parathyroïdienne.

En résumé. — Toutes les formes sont possibles, depuis les accidents paroxystiques jusqu'à la forme latente découverte à la radiographie ou à la nécropsie, en passant par les formes avec élimination de sable ou de gravier dans les urines et les complications infectieuses rénales secondaires.

2°) Les rapports de la lithiase rénale avec les signes de l'hyperparathyroïdie :

a) Voyons d'abord les cas de lithiase au cours de la maladie de Recklinghausen, avec ostéose évidente. Les deux sympto-

matologies vont de pair. Ceci est très fréquent; les auteurs, dans leurs statistiques, ont montré des pourcentages étonnants : ainsi Albright constate dans 27 % des hyperparathyroïdies, une lithiase rénale. Hellstrom montre que sur douze cas d'hyperparathyroïdie, il y a huit cas avec des calculs rénaux.

L'observation n° 2 de Weill-Langlois [131] nous image parfaitement ce type clinique.

Femme de 40 ans, qui présente des vomissements, des douleurs articulaires aux chevilles et aux genoux et à la région coxo-fémorale. En 1927, des coliques néphrétiques apparaissent avec expulsion de calculs. En 1928, douleurs dans la région scapulo-humérale et crête tibiale douloureuse ainsi que la région inguinale. A ce moment, la radiographie montre une raréfaction osseuse. En 1929, nouvelles crises de coliques néphrétiques avec nausées et vomissements. En 1930, fracture du col du fémur, puis fracture de l'avant-bras gauche. Nouvelles crises de coliques néphrétiques, puis tuméfaction osseuse du septième métacarpien de l'index gauche. Lègère hématurie, pas de signes d'insuffisance rénale. *La calcémie est à* 152 *mmgr. et la phosphorémie du sérum à* 62 *mmgr.* (au lieu de 120 mmgr.). La parathyroïdectomie est pratiquée et tout rentre dans l'ordre. La phosphorémie passe à 74 mmgr. pour mille puis à 94 mmgr.).

Ces types d'observation sont très fréquents dans la littérature médicale et, comme le dit Rambert : « les lithiases peuvent être pyéliques, vésicales, mais souvent en pleine ombre rénale; elles peuvent se compliquer d'infection conduisant parfois même à une néphrite qui obscurcit le pronostic lointain et rend l'intervention dangereuse ».

b) Parfois la lithiase rénale précède longtemps avant les lésions osseuses. Il s'agit alors de malades qui présentent des coliques néphrétiques et chez lesquelles on ne pose pas immédiatement l'étiquette étiologique mais qui, plus tard, avec l'apparition des troubles osseux caractéristiques, permettront d'établir un rapport compréhensif. Dans d'autres cas, il s'agira

d'un malade qui présente une ostéite fibro-kystique et dans les antécédents duquel on ne trouve que des coliques néphrétiques répétées, et pour l'étiologie desquelles les médecins restent très hésitants. Hésitation qui disparaît immédiatement dès l'apparition des troubles osseux. Ces accidents primitifs sont assez fréquents, puisque Wilder et Howl, sur trente-cinq cas d'ostéite fibro-kystique ont trouvé dix-huit fois la colique néphrétique comme accident initial. Il n'est forcément pas obligé que cette lithiase se traduise par une crise paroxystique aiguë, mais parfois il s'agira d'une expulsion isolée de calculs ou de sable urinaire avec plus tardivement apparition des signes d'ostéite.

Enfin, c'est parfois une infection rénale isolée qui met sur la voie d'une lithiase infectée et, de ce fait, suscite un diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Comme type de lithiase rénale isolée primitive, nous pouvons citer l'observation n° 1, de Castelman-Mallory :

Femme de 57 ans, hospitalisée en 1935 pour trois épisodes de coliques néphrétiques avec élimination de calculs. Le rein droit est enlevé. Elle se met ensuite à perdre sept kilos et se plaint de vagues douleurs osseuses. La radiographie montre des plaques de décalcification générale. *La calcémie est à 144 mmgr. pour 1000. Le phosphore minéral 29 mgr.*; les phosphatases : 4,84 unités Bodansky. Les fonctions rénales sont normales. On examine les parathyroïdes que l'on enlève après les avoir constatées hypertrophiées. Tous les signes rentrent dans l'ordre après l'opération.

c) Comme troisième forme clinique, il y a la lithiase latente dans une hyperparathyroïdie; forme que nous avons déjà considérée plus haut et que l'on ne découvre que par la radiographie ou les examens soignés des urines.

d) La quatrième forme de lithiase est celle qui a déjà été mise en évidence par Albright et ses collaborateurs sous le titre de « forme rénale pure d'hyperparathyroïdie sans lésion osseuse décelable à la radiographie ».

Forcément, ce diagnostic étiologique reste assez délicat, car

étant privé de toute la symptomatologie radiographique ou clinique de l'ostéite fibro-kystique et sans élévation des phosphatases sanguines, il faut s'efforcer de poser le diagnostic sur les modifications des minéraux, à condition que l'on y pense, ou à moins que l'on ait la chance de pouvoir palper, à la base du cou, un ou plusieurs nodules parathyroïdiens nettement hypertrophiés, ou plusieurs nodules hyperplasiés, ce qui serait le plus fréquent dans les formes rénales pures d'hyperparathyroïdie.

Le diagnostic peut aussi être facilité par la mise en évidence d'un calcul contenant une forte teneur en calcium.

Le syndrome humoral n'est pas non plus d'une netteté parfaite : « la calcémie serait peu élevée, mais, en revanche, la baisse du phosphore inorganique dans le sang à des examens répétés serait un bon signe. Les phosphatases sanguines sont normales, expliquant l'absence de remaniements osseux. En revanche, l'hypercalcémie à des examens répétés prend une grande valeur. En tous cas, l'ablation de ces parathyroïdes ramène le syndrome humoral à la normale ».

Du point de vue **chimique,** les calculs s'expliquent selon Cope par le fait que les urines hypersaturées de calcium vont être un élément favorable à sa précipitation. Elle peut avoir lieu sous forme de sels de phosphates, puisque ces phosphates sont eux-mêmes en très grande quantité, et ceci d'autant plus que les urines sont alcalines; mais s'il y a présence d'oxalate et si les urines sont acides, la précipitation se fera sous forme d'oxalate de Ca. Il y a donc deux sortes de calculs, tous les deux à la base de calcium mais les uns contenant des phosphates, les autres des oxalates. La constatation chimique dans les urines de tels calculs doit faire songer à une étiologie parathyroïdienne.

IV. — **HISTOPATHOLOGIE ET PATHOGENIE.**

Dans ce chapitre, nous avons désiré, **dans une première partie** histopathologique, connaître quelle était la zone du parenchyme rénal lésé par l'hyperparathyroïdie. Nous n'avons pas pu, malheureusement, baser nos constatations sur des observations personnelles bordelaises, du fait de la rareté de cette affection. Nous avons donc comparé les rapports épars des comptes rendus de nécropsies pratiquées chez les individus décédés de cette affection ou chez les animaux morts après avoir été soumis à une expérimentation par l'hormone parathyroïdienne.

Ces données histologiques nous ont conduit dans **une seconde partie** à une revue pathogénique au sujet des rapports calcification-nécrose dans le rein au cours des hyperparathyroïdies.

Dans **une troisième partie,** nous avons rapidement résumé les théories pathogéniques ayant trait au problème plus particulier de l'hyperparathyroïdie aiguë du type I[II] Albright.

Et **enfin, pour terminer,** nous avons considéré la question des néphropathies primitives ou secondaires à l'hyperparathyroïdie.

A. — HISTOPATHOLOGIE.

a) Essai de classification histopathologique des lésions rénales au cours de l'hyperparathyroïdie clinique.

Aspect macroscopique :

Dans toutes les observations, il est fait mention de l'aspect contracté des reins qui sont petits et mous, avec une capsule très adhérente et une surface le plus souvent marron-rouge, les uns la trouvent unie et lisse, alors que d'autres la trouvent

granuleuse. Kanazy a même parlé de granules bien isolés et nets à la surface du rein.

D'autre part, il est assez régulièrement constaté à la coupe du tissu rénal, l'étroitesse anormale du **cortex,** avec des zones cicatricielles infiltrées de lymphocytes, des traînées ou des points blancs de calcification dans les pyramides et dans le cortex au milieu d'un tissu homogène. Dans les pyramides, ces raies sont disposées parallèlement aux tubes collecteurs. Le cortex semble plus pâle que normalement.

Aspect microscopique :

Ici, les rapports nécropsiques sont plus nombreux et plus détaillés. On y trouve :

1) Atteinte de l'épithélium des tubes collecteurs et des tubes contournés, ceux-ci présentent une véritable atrophie. Mais tous les deux, pour la plus grande part, contiennent dans leurs cellules, du calcium avec parfois une desquamation importante. Les noyaux ont disparu; jamais de dégénérescence graisseuse. Le calcium peut aussi environner l'épithélium de ces tubes à la façon d'une fine coquille, surtout dans la zone médullaire avec quelquefois un manchon de processus inflammatoire. Ce calcium peut se déposer dans leur lumière et dans le tissu interstitiel les environnant. Il semble que les dépôts calcaires soient surtout prédominants dans les parties distales du système tubulaire (tubes collecteurs). Au sommet des pyramides, ces dépôts sont tels qu'ils deviennent visibles à l'œil nu, alors qu'ils sont beaucoup moins nombreux dans le cortex.

Certains tubes montrent de graves lésions pariétales. Dans leur lumière, considérablement dilatée, on y trouve des concrétions calcaires, débris epithéliaux, rares hématies, leucocytes, cylindres hyalins.

2) En plus d'un dépôt calcaire, dans le tissu interstitiel, on constate souvent une infiltration de cellules rondes et unies, fibrose marquée.

3) Du côté du glomérule, les uns parlent de dégénérescence

hyaline à divers stades, associée à un épaississement conjonctif concentrique et à une prolifération cellulaire de la capsule de Bowman, responsables parfois d'une lumière comblée. C'est l'« image en demi-lune » de Bergstrand. D'autres soulignent une fibrose partielle ou complète des glomérules, mais ceci est plus rare; enfin, parfois, nécrose totale du glomérule.

4) Du côté des vaisseaux : pas de changements importants, sauf peut-être au voisinage des plus petits, où il est constaté une légère suffusion hémorragique. Parfois, présence de légers dépôts de calcium dans la couche externe des vaisseaux ou quelques très rares traces d'artério-sclérose. C'est seulement Bergstrand qui cite le cas de deux malades présentant une artério-sclérose très accusée des vaisseaux rénaux de tout calibre.

En définitive, il faut conclure à la prédominance de l'atteinte tubulaire où nécrose, dépôt calcaire dominent le tableau, d'où le terme de **néphrose** proposé par certains pour déterminer ce type de la lésion rénale au cours de l'hyperparathyroïdie, repoussant le terme de néphrite. Quelques-uns ont même donné le seul terme possible à leur avis de néphrocalcinose (Albright). Il ne faut tout de même pas négliger l'atteinte grave et primitive du tissu interstitiel et les lésions moins importantes mais fréquentes du glomérule, du type glomérulo-néphrite suraiguë. Seule, la notion de néphro-angio-sclérose est à écarter, puisque les lésions de ce type sont exceptionnelles.

La néphrose et la néphrite interstitielle semblent être les lésions capitales et primitives, la glomérulo-néphrite n'intervenant qu'après.

b) Classification histopathologique des lésions rénales au cours des hyperparathyroïdies expérimentales :

1° Données expérimentales de Chown et Lee

Ces auteurs ont essayé expérimentalement, par des doses progressives d'hormone parathyroïdienne injectées au rat, de savoir quel était le type de lésion rénale résultant.

Ils constatent d'abord qu'il n'y a jamais de calcium dans les glomérules, aucune lésion glomérulaire primitive. La sclérose vasculaire est tardive, l'essentiel de la lésion primitive est une atteinte des tubes et du tissu interstitiel, avec deux aspects : soit un simple dépôt de calcium dans la lumière des tubes et dans le tissu interstitiel environnant, soit une nécrose des parois des tubes avec ou sans dépôt de calcium associé, celui-ci apparaissant plutôt après de fortes doses, bien que ce ne soit pas une règle.

Macroscopiquement, le siège de prédilection du calcium se trouve être dans la paroi des anses de Henle, profondément dans la médullaire, puis dans la partie terminale des tubes contournés et dans le tissu interstitiel situé au sommet des pyramides et à la jonction cortico-médullaire; rarement le calcium ne se dépose entre les tubes contournés.

Les lésions nécrotiques peuvent apparaître à n'importe quel moment, ne prenant une allure extensive que pour les fortes doses d'hormone. De même, le dépôt de calcium au niveau du cortex n'apparaît que lorsque les doses d'hormones injectées sont énormes.

Quant à la succession des lésions constatées au fur et à mesure que les doses d'hormones augmentent, elle peut se résumer comme suit :

a) Légère dilatation des **tubes collecteurs** au niveau du cortex puis apparition du calcium dans la lumière de ces tubes et dans celle de quelques tubes contournés, ainsi que du pus dans les tubes collecteurs, sans qu'il ne soit constaté d'abcès ou aucune inflammation exsudative interstitielle. L'infection bactérienne n'est pas, non plus, mise en cause. La dilatation de ces tubes s'accentue dans le cortex et fait apparition dans la médullaire. Par la suite, le calcium se dépose dans le tissu interstitiel et autour des tubes. A un degré de plus, la nécrose apparaît, en même temps qu'une excrétion active de calcium dans la lumière des tubes collecteurs qui augmentent toujours de diamètre jusqu'à dépasser dix fois leur diamètre normal; l'épithélium devient cubique, bas, avec un cytoplasme plus

abondant que normalement. Ces tubes contiennent une quantité énorme de pus et de calcium dans leur lumière et quelques glomérules commencent à s'affaisser. Bientôt la dilatation des tubes collecteurs est telle que l'on a affaire à de véritables kystes qui vont croître en taille, la dilatation des tubes contournés augmente également, évoluant vers la forme kystique. Le dépôt de calcium à ce stade est très accentué autour des tubes collecteurs dont la lumière est chargée de calcium et de débris cellulaires; quelques tubes commencent inversement à s'affaisser. Ces kystes néoformés sont éparpillés dans la médullaire et amassés le long de la zone cortico-médullaire. A certains endroits, on voit alors des tubes disparaître et une transformation fibreuse faire suite.

b) **Le corpuscule** n'est qu'assez tardivement atteint; le premier processus est l'aspect ratatiné que prend le glomérule, constituant une masse solide, où bouquets et capsules sont adhérents, le tout prenant un aspect hyalin et finalement le glomérule disparaît. Il existe un second type de lésions corpusculaires apparaissant plus tardivement encore, et constitué par l'affaissement du bouquet sur lui-même et sur la capsule, tandis que les espaces glomérulaires se divisent en logettes. A un stade encore plus avancé, on voit le troisième type de lésions corpusculaires : constitué par un mélange de prolifération épithéliale, de hyalinisation, de dégénérescence collagène de tout le bouquet.

c) **Du côté vasculaire :** épaississement tardif de la média et de l'intima des petites artérioles avec quelques très rares thrombus hyalins de ces vaisseaux.

Enfin, soulignons que si l'albuminurie est souvent massive dans les formes les plus tardives de la néphrite, on ne rencontre jamais d'hématies, même microscopiquement.

En résumé : Le type le plus caractéristique des lésions rénales est celui de l'atteinte des tubes et du tissu interstitiel. Nous avons donc plutôt affaire à une néphrose et à une néphrite interstitielle qu'à une vraie glomérulo-néphrite.

2°) **Données expérimentales de Cantarow-Harold-Stewart-Housel**

L'examen histologique du rein de ces animaux autopsiés après 72 heures d'un traitement à très fortes doses d'hormones parathyroïdiennes souligne, surtout, la prédominance très accentuée de la nécrose par rapport à la calcification dans les divers tissus comme nous l'avons déjà vu.

D'autre part, du point de vue type des lésions, l'histopathologie nous montre :

— D'abord des **atteintes tubulaires :**

a) Dégénérescence et nécrose des cellules de l'anse de Henle, des tubes contournés, parfois atteinte également des cellules des tubes collecteurs, tous ces tubes sont souvent très dilatés.

b) Dans la lumière des tubes collecteurs, on trouve des cellules desquamées, cylindres hyalins et épithéliaux, débris granulaires et calcium ou des amas de cellules calcifiées.

c) Dépôts étendus de calcium dans l'épithélium tubulaire, surtout dans les tubes de Henlé et autour de ceux-ci, dans le tissu interstitiel des tubes, dans la membrane basale de certains tubes.

— **Puis des atteintes de glomérules** qui sont dilatés, lobulés, remplis d'albumine coagulée, l'épithélium de leur capsule est, soit nécrosé, soit légèrement proliférant.

— Très rares lésions **vasculaires.**

En définitive, ces lésions sont identiques ou à peu près à celles décrites par Chown et Lee, avec seulement comme différence la grande prédominance de la nécrose, bien que les dépôts calcaires soient simultanément visibles.

3° **Expérimentation Hueper :**

Les renseignements sont identiques.

a) A divers degrés, mais précocement, il constate dégénérescence et nécrose de l'épithélium tubulaire.

b) Calcification des cellules tubulaires qui sont parfois desquamées et conglomérées dans la lumière du tube, formant un cylindre.

c) L'épithélium du tube collecteur est presque toujours préservé de cette desquamation, mais sa lumière est remplie de débris cellulaires granuleux, hyalins et calcaires.

Quant aux glomérules, ils présentent une exsudation séreuse et la desquamation des cellules de l'épithélium de la capsule, qui peut être hyperémiée et contenir des hémorragies dans l'espace sous-capsulaire.

En conclusion. — La clinique et l'expérimentation sont d'accord sur le type anatomopathologique de ces lésions rénales : atteinte des tubes et du tissu interstitiel.

B. — PROBLEME DE LA « PRECESSION DE LA NECROSE OU DE LA CALCIFICATION » DANS LES REINS AU COURS DE L'HYPERPARATHYROIDIE

Dans l'hyperparathyroïdie, les manifestations rénales posent un problème pathogénique délicat lorsque l'on considère « le syndrome tissulaire d'encombrement calcique », car les reins et divers organes d'hyperparathyroïdiens ou les organes d'animaux soumis à des doses élevées d'hormones parathyroïdiennes, examinés microscopiquement, montrent des dépôts calciques importants, des plages de calcification et, d'autre part, une nécrose de certains tissus.

Faut-il considérer, comme beaucoup le pensent, que ce syndrome tissulaire d'encombrement calcique est un phénomène simple de précipitation consécutif à l'hypercalcémie, ou faut-il penser que cette calcification intensive est un phénomène plus complexe d'apparition secondaire à une nécrose des tissus ?

En réalité, cette discussion se réduit aux rapports de la nécrose et de la calcification.

Pour les uns, rapports étroits de ces deux phénomènes.

Pour les autres, concomitance sans rapports de cause à effet.

Nous allons ici passer en revue les constatations faites à ce sujet par divers auteurs.

a) **Les partisans de la concomitance** (sans rapport) **de la calcification et de la nécrose rénale :**

1°) Certains, comme Hueper (vers 1927), soutiennent que la calcification des tissus, et en particulier du rein, dans l'hyperparathyroïdie, n'est nullement secondaire à une nécrose, mais bien due à une simple « métastase calcique », selon le terme de Virchow.

Ils en expliquent ainsi le mécanisme :

— Dans l'hyperparathyroïdie, il y a hypercalcémie, et le calcium est, comme on le sait, moins soluble dans les milieux alcalins où il précipite. Dans le sang, il reste soluble grâce aux substances albumineuses et aux phosphates qui s'opposent à sa précipitation, en lui conservant une solubilité parfaite.

— Mais, lorsque le calcium parvient dans certains organes plutôt alcalins qu'acides, il précipite.

Les organes plus alcalins que les autres sont les poumons, l'estomac, le cœur et les reins, organes qui excrètent constamment dans leurs cavités des acides, laissant alors leurs tissus plus alcalins.

Or, c'est dans ces organes, justement, que l'on trouve, selon Hueper, les calcifications au cours de l'hyperparathyroïdie.

Il a, d'autre part, tenté expérimentalement de provoquer chez les chiens cette métastase calcique. Il injecte à forte dose de l'hormone parathyroïdienne et il examine rapidement les organes de ces animaux sacrifiés. A la suite de ces expériences, il trouve des calcifications dans les organes prévus : les poumons qui excrètent le CO2, l'estomac qui secrète l'acide chlorhydrique, le rein et le cœur qui excrètent l'acide orthophosphorique, ce qui a pour résultat de rendre ces organes plus alcalins que le sang, favorisant ainsi la précipitation des sels de calcium dans ces tissus, à partir d'un sang très riche en calcium sous l'action de l'hyperparathyroïdie.

Mais il trouve aussi de nombreuses nécroses associées à ces calcifications. Comme explication, il donne celle de la toxicité de l'hormone parathyroïdienne sur le cœur et la circulation à divers niveaux, causant des hémorragies, thromboses et, secondairement, des nécroses dans certains organes. Pour lui donc, faisant de cette nécrose un phénomène second à une perturbation circulatoire, l'hormone parathyroïdienne en excès a deux résultats :

— D'une part, atteinte du système circulatoire, d'où hémorragies, tromboses et nécroses secondaires.

— D'autre part, hypercalcémie, qui provoque des métastases calciques dans les organes plus alcalins que le sang. Pour cet auteur, il semble donc qu'il n'y ait aucun rapport entre dépôt calcique et nécrose, bien que les deux phénomènes soient concomitants.

2°) **Discordances :**

1') Mais Hueper reste très étonné en présence de la calcification et de la nécrose qu'il trouve également dans la glande thyroïde, qui n'entre pas dans la série des organes plus alcalins.

2') D'autre part, nous pourrions souligner les constatations de Bergstrand qui, par des examens anatomopathologiques du rein, a pu montrer les métastases calciques étendues à tout l'organe : capillaires, glomérules (parois des capsules de Bowmann), espaces capsulaires, lumière des tubes, différents éléments où, d'après les expériences de Montgomerry et Pierce, l'acidité est à peu près celle du sang, ce qui est incompatible avec la thèse de la précipitation par alcalinité.

3') De même que les calcifications constatées dans l'estomac au niveau des régions constituées de cellules acides et non pas alcalines.

4') Il y a aussi le fait que les lésions dégénératives des reins sont plus importantes dans certains cas que les dépôts de calcium, s'accordant mal avec la théorie de l'alcalinité.

5') Enfin, l'absence ou la faible quantité de calcium de certaines zones comme celles de la veine pulmonaire, de l'auricule droit, qui sont les sièges de prédilection des vraies métastases calciques non parathyroïdiennes, battant encore en brèche les données de Hueper.

Autres expérimentations. — Reprenant l'expérience en 1939, d'autres auteurs, comme Chown et Lee, constatent dans les reins du rat la précession du calcium. Ces auteurs utilisent des doses répétées de 2, 3, 4 ou 5 unités d'hormone parathyroïdienne, sacrifiant pour chaque dose un certain nombre d'animaux afin d'en faire l'étude histo-pathologique du rein. Après la première dose d'hormone, présence de calcium dans les tubes collecteurs sans aucune nécrose; ce n'est qu'au bout de la quatrième dose quotidienne, c'est-à-dire au total de huit unités, que les auteurs constatent l'apparition de quelques nécroses de l'épithélium des anses de Henlé et, plus rarement, des tubes collecteurs, avec ou sans dépôts de calcium associés. Au fur et à mesure que les doses deviennent plus fortes, cette nécrose prend une forme plus extensive. Elle est présente dans les cas graves, mais, en revanche, très inégale pour les doses moyennes où elle peut exister comme ne pas exister.

Les auteurs se sont cantonnés au rein, ils ne se sont pas préoccupés des métastases calciques dans d'autres organes. Le problème est donc plus limité que celui de Hueper, d'autant plus que Chown et Lee n'ont donné aucune explication pathogénique de ce calcium en excès, ne soulignant même pas l'hypothèse de l'alcalinité.

b) **Les partisans de la précession nécrotique :**

1) Mac Junkin, Tweedy, Breuhaus, ont voulu expérimentalement, chez les rats, étudier l'influence de fortes doses d'hormone parathyroïdienne, l'atteinte des organes et en particulier celle du rein, pour savoir si cette nécrose est secondaire à l'atteinte circulatoire, comme le pense Hueper, ou primitive,

l'atteinte circulatoire étant secondaire aux lésions destructrices dans le cœur.

Ils constatent que dans le rein enlevé au rat vingt-quatre heures après le début des injections de parathormone, il y a des plages de nécrose. Au bout de quarante-huit heures, il y a nécrose dans le myocarde ainsi que dans le cortex du rein restant, avec de légers amas, ici et là, de calcium, alors qu'à ce moment-là, il n'y a pas de troubles circulatoires ni thromboses. Donc, nécrose sans thrombose, ce qui ne semble pas correspondre aux constatations de Hueper.

Après quarante-huit heures d'injections d'hormone parathyroïdienne, le problème se simplifie, car, que les lésions se calcifient ou non, petit à petit, il y a disparition de la nécrose.

Il y a dans le rein, soit une fibrose, soit une active régénération de l'épithélium, s'étendant entre les cellules nécrosées pour former une nouvelle bordure aux tubes avec restauration à la normale.

Il peut s'y ajouter parallèlement un dépôt calcique secondaire dans les aires dégénérées, en tout cas, jamais de calcification isolée sans lésion destructive. La nécrose apparaît d'abord, souvent dès la dix-huitième heure.

Localement, ils mirent en contact : hormone parathyroïdienne et tissu rénal. Il s'ensuit une nécrose non seulement pour l'hormone concentrée, mais aussi pour l'hormone diluée au 1/10 alors qu'une hormone inactivée ne provoque aucune nécrose. Ils concluent que ces lésions rénales sont bien toxiques et non secondaires à des modifications du système circulatoire, telles que thromboses locales (mais certains supposent que les rats sont des animaux particulièrement résistants à l'hypercalcémie, faussant les résultats de l'expérimentation) après l'étude du rapport calcium et nécrose.

2) Connaissant ces faits, Cantarow, Harold, Steward, Housel, ont alors décidé de faire l'expérimentation chez les chiens. Ils utilisent des animaux auxquels ils font des injections intra-

muscuaires d'extrait parathyroïdien de 100 à 300 unités jusqu'à des totaux de 2.700 à 3.500 unités.

Ils sacrifient ces animaux au bout de soixante-douze heures avec autopsie immédiate. Ils trouvent alors au niveau du cortex rénal : une dégénérescence extensive et une nécrose des divers éléments sans calcification associée, dégénérescence marquée de l'épithélium tubulaire dans sa portion corticale. Les tubes collecteurs sont moins touchés. En revanche, dans la zone médullaire, dégénérescence, nécrose et calcifications voisinent. Ils ajoutent que si les lésions dégénératives sont en voie de régression, il n'y a pas de calcification, celle-ci n'étant trouvée que dans les zones complètement dégénérées.

Enfin, soulignons un fait particulier qui ne fera que mieux étayer cette thèse : c'est la constatation de ces auteurs au sujet d'une chienne gravide avec forte hypercalcémie. Et, bien que le fœtus soit soumis à l'hypercalcémie du sang maternel, il ne présente cependant pas de nécrose, ni de calcification des reins ou autres organes, suggérant que les lésions nécrotiques constatées chez la mère étaient, non pas le résultat de l'hypercalcémie, mais celui de l'hormone parathyroïdienne en excès.

Conclusions de ce groupe d'auteurs :

a) Les lésions nécrotiques par l'hormone parathyroïdienne sont d'origine d'abord toxique ;

b) Les troubles circulatoires qui apparaissent dans les cas fatals sont secondaires à des lésions de dégénérescence dans le myocarde ;

c) Il n'y a pas de métastase calcique évidente dans les organes normaux sans altération précédente.

c) **Réflexions :**

En parcourant ces textes, nous sommes frappés par l'opposition de ces deux groupes d'auteurs ; d'une part Hueper et Chown-Lee partisans de la théorie circulatoire de la nécrose, qui peut voisiner avec des calcifications vasculaires, nécrose

sans rapport de cause à effet. D'autre part, Mac Junkin, Tweedy, Breukaus et Cantarow, Harold, Steward, Housel, partisans de la précession nécrotique à toute calcification. Mais nous constatons plusieurs faits bien nets :

1°) Les doses d'hormone parathyroïdienne utilisées dans les deux groupes d'auteurs ne sont pas les mêmes. Pour les partisans de la concomitance nécrose-calcification, les doses utilisées sont souvent faibles, variant entre deux et trente unités, comme pour l'expérimentation de Chown et Lee chez le rat; alors que les autres utilisent des doses beaucoup plus fortes : Mac Junkin utilise jusqu'à quatre fois 140 unités d'hormone parathyroïdienne. Peut-être est-ce une explication à la différence des deux résultats expérimentaux auxquels aboutissent ces auteurs? D'autant plus que Chown et Lee constatent eux mêmes que la nécrose prend une allure plus extensive pour les doses élevées d'hormones parathyroïdiennes.

En résumé : à faible dose d'hormones correspond une prédominance du dépôt calcique; à forte dose correspond une prédominance très nette de la nécrose.

2°) L'hormone parathyroïdienne est toxique, même diluée, puisque mise en contact direct du tissu rénal elle provoque une nécrose du tissu.

3°) D'un autre côté, la localisation des dépôts calcaires est surtout accentuée autour des tubes urinifères, ce qui semble favoriser la thèse de la métastase calcique par hypercalcémie.

4°) Au cours de ces expériences, la nécrose isolée est souvent constatée dans le cortex rénal où le dépôt calcaire est plutôt rare. En revanche, dans la médullaire, nécrose et calcifications voisinent quel que soit l'avis des partisans. Il nous reste à voir ce que la pathologie humaine va nous apporter pour ce point précis calcium-nécrose, puisque jusque là le problème était cantonné au plan expérimental chez le rat et le chien.

d) Données de la clinique

Nous avons nous-même constaté en étudiant les aspects cliniques des néphropathies au cours des hyperparathyroïdies,

que la distinction entre formes à allures chronique (type II) et formes à allure aigue (type III) était parfaitement en accord avec les théories d'Albright; il nous reste à savoir si dans le domaine du rapport nécrose-calcium, cette distinction existe encore.

Il paraît assez logique que la nécrose des tissus prédomine dans les formes aiguës d'hyperparathyroïdie où il semble y avoir une attaque massive de l'hormone parathyroïdienne. Quant à la calcification et à la fibrose, elles doivent plutôt apparaître dans les formes chroniques du type ostéite fibro-kystique.

1°) Dans les cas d'hyperparathyroïdie aiguë, type III Albright :

Dans les deux observations d'Oliver, déjà citées, et qui sont des cas d'hyperparathyroïdie aiguë ayant évolué vers la mort, les reins examinés microscopiquement montrent tout de suite après la mort : « Une très sévère nécrose de l'épithélium des tubes avec dépôt de calcium dans le tissu mort et quelques tentatives de réépithélisation des tubes. Une nécrose glomérulaire modérée, quelques glomérules hyalinisés, une dégénérescence hyaline des vaisseaux interlobaires, avec dépôts de calcium dans la couche élastique ».

Oliver suggère que la nécrose peut bien avoir été le changement primitif, fournissant un terrain adéquat au dépôt de calcium. Il ajoute, d'autre part, que dans les hypercalcémies expérimentales provoquées par l'hypervitaminose D, il y a dans les reins des lésions calcifiées, avec un aspect bien différent de celui des lésions de l'hyperparathyroïdie. Ce sont de grands dépôts de calcium bouchant les tubes en dehors de cela, normaux; les altérations glomérulaires sont minimes; il y a des dépôts considérables de calcium dans le tissu interstitiel, alors que dans l'hyperparathyroïdie les lésions tubulaires ressemblent quelque peu à celles de l'empoisonnement par les sublimés, au cours desquels le calcium est déposé dans les tubes contournés nécrosés.

L'observation de Hanes, déjà citée, servira de transition car il s'agit du malade qui évolue d'une hyperparathyroïdie chronique ancienne, vers une forme aigue du type II Albright, aboutissant à la mort. A l'autopsie on trouve.

« En plus d'une tumeur parathyroïdienne, de larges étendues d'atteintes nécrosantes et des calcifications du tissu conjonctif, surtout de celui des membranes basales du parenchyme des organes, avec nécrose du myocarde, nécrose hypathique, focale et des vaisseaux du rein, mais on trouve aussi une néphrite tubulaire et glomérulaire, avec dépôts étendus de calcium dans la médullaire ».

Ceci est fort intéressant, car en accord avec ce que nous ont dit Elson, Wood, Radvin. Nous trouvons, d'une part, des dépôts étendus de calcium dans le rein, dus à l'atteinte chronique, et d'autre part, des lésions de nécrose dues à l'atteinte récente d'allure aiguë.

2°) Dans les cas d'hyperparathyroïdie appartenant au type III Albright.

Il n'est qu'à relire les comptes rendus d'autopsies des malades morts avec néphrite au cours d'hyperparathyroïdies chroniques pour constater que l'on ne fait jamais ou exceptionnellement mention de lésions nécrosantes.

On peut y lire : « image de néphrite interstitielle avec petits espaces de calcification dans le cortex et la médullaire ». Konazy.

— « Néphrite chronique avec concrétions calcaires » Harritz.

— « Concrétions calcaires dans le tissu conjonctif, d'aspect floconneux; ici et là on peut voir ces concrétions calcaires se déposer dans l'épithélium tubulaire ou dans l'épaisseur de la médullaire » Meyer.

— « Zones grises irrégulières de tissus cicatriciels dans le cortex avec, en plus, des petites masses calcifiées » Noble.

— « Cortex peu épais avec de nombreuses aires cicatricielles, nombreux glomérules fibrosés et hyalinisés; tubules cicatrisés et dilatés, nombreux, remplis de cylindres hyalins. Sourtout

dans la portion pyramidale de l'organe, dépôt de calcium, quelques-uns forment une fine coquille autour des tubes collecteurs, tandis que d'autres dépôts s'étendent dans les cellules du rein ou les remplacent » Barr-Bulger, III.

— « Fibrose interstitielle marquée avec aire de calcification; fibrose de nombreux glomérules et dilatation des tubes » Gutman, Swenson, Parson.

En conclusion. — La distinction clinique du type II et du type III persiste sur le plan du problème nécrose-calcium, cas en accord avec ce que nous avions prévu : pour les fortes doses d'hormone parathyroïdienne, la nécrose prédomine; pour de faibles doses, les dépôts calcaires sont très importants. Quant au mécanisme exact de cette nécrose ou de ce dépôt calcaire, nous ne sommes pas en mesure d'en trouver une explication.

C. — REVUE DES THEORIES PATHOGENIQUES DU TYPE « AIGU » (TYPE III ALBRIGHT)

Il ne s'agit pas de considérer ici le problème pathogénique au niveau du tractus rénal, d'autant plus que nous l'avons déjà plus ou moins esquissé dans le problème « nécrose-calcification », mais la pathogénie sous l'angle plus général du mécanisme de cette affection.

Nous avons donc tenu à énumérer les différentes théories tendant à donner une explication de la mort des malades atteints d'hyperparathyroïdie aiguë. Faut-il soupçonner l'atteinte grave d'un organe dont le dysfonctionnement (en particulier celui du rein ou du cœur) serait responsable de la mort? Faut-il penser à un empoisonnement aigu par l'hormone parathyroïdienne? Faut-il invoquer des causes chimiques telles que la mauvaise répartition de l'eau et des électrolytes sous l'action de l'hormone parathyroïdienne? C'est ce que nous allons étudier ici.

a) **Théorie de l'atteinte rénale :**

On a certes, trouvé à l'autopsie de ces malades de graves lésions rénales, soit à type de nécrose, soit à type d'imprégna-

tion calcaire. La clinique, d'autre part, offre une riche symptomatologie rénale. On peut penser, comme certains l'ont vu, que la mort est due à une nécrose aiguë du rein; mais, si cet argument peut être retenu dans les formes chroniques de l'atteinte rénale des hyperparathyroïdiens, cette thèse reste plus douteuse dans les formes aigues. Car, malgré les lésions parfois sévères, constatées à l'autopsie, il n'en reste pas moins qu'un grand nombre de glomérules intacts fonctionnent encore normalement. D'autre part, dans certains cas à évolution également rapide; on ne trouve seulement que quelques lésions de nécrose. Enfin, il y a la preuve des cas expérimentaux de retour « ad integrum », même en période d'anurie, grâce au traitement par le sérum physiologique de chlorure de sodium abondamment prescrit. Dans cette forme aiguë d'hyperparathyroïdie il ne semble pas que l'atteinte rénale soit suffisante pour expliquer la mort.

b) **Théorie de l'atteinte cardiaque :**

Hanes, Mac-Junkin et Hueper.

Pour ces auteurs, la responsabilité de la mort peut être imputée au cœur; mais ils ne sont pas d'accord sur le mécanisme exact de cette atteinte cardiaque.

Hueper se basant sur la propriété physiologique de l'hormone parathyroïdienne qui prolonge la systole et diminue la diastole du cœur, soutient qu'à doses excessives ces propriétés s'accentuent pour amener une perturbation du système circulatoire : la diastole devient graduellement de plus en plus incomplète; la systole prend des proportions anormales, de même que le tonus du muscle de l'estomac et de l'intestin, qui s'accentue. Il en résulte une fatigue cardiaque, une irrégularité du pouls, une chute de la tension artérielle et, par contre coup, une perturbation de la circulation générale. Si l'on vient y ajouter une augmentation de la coagulabilité du sang par élévation du taux de calcémie, on comprend qu'il puisse s'ensuivre une insuffisance circulatoire dans les tissus, avec stase, thrombus, infarctus, et enfin, nécrose.

D'autre part, cette extension du muscle par excès de systoles se traduit histologiquement par une sarcolyse des fibres du myocarde et l'atteinte de ses cellules. La mort découle donc, pour Hueper, des conséquences d'une stase sanguine par suite d'un cœur déréglé par l'action de l'hormone parathyroïdienne en excès.

Pour Mac Junkin, la nécrose n'est pas secondaire aux troubles par ischémie du système circulatoire, mais bien le phénomène primitif auquel succèdent des troubles circulatoires par suite d'une déficience myocardique. La preuve de cette théorie a été faite par l'expérimentation sur le rat. A la suite d'injections de doses élevées d'hormone parathyroïdienne, le cœur des animaux sacrifiés présente des zones de nécrose, sans troubles circulatoires (à ce stade là), ni changements locaux à type de thrombus. Cec iprouve que l'atteinte du myocarde est due à une action toxique directe et nécrosante de l'hormone parathyroïdienne sur le myocarde.

Cette mise au point étant faite, il reste à savoir si la mort est possible au cours de l'hyperparathyroïdie aiguë par suite de thrombus. Ceci prouve que l'atteinte du myocarde est due sitions que pour la thèse des lésions rénales : on trouve, certes, des atteintes du myocarde à l'autopsie de ces malades, mais pas suffisamment dans certains cas pour expliquer la mort; elles font parfois même complètement défaut.

Sur le plan clinique, on constate que les signes cardiaques sont très réduits, à l'exception d'une tachycardie qui n'est d'ailleurs, pas toujours signalée, et d'une baisse de la tension artérielle quelques instants avant la mort; le reste de l'examen du cœur reste négatif.

c) **Théorie Albright :**

Cet auteur soutient que dans certains cas la mort serait due à un excès de phosphore dans l'organisme, avec ses conséquences toxiques, car, lorsque le taux de calcémie devient très élevé, le chiffre de phosphorémie, au lieu d'être abaissé comme

dans l'hyperparathyroïdie chronique, augmente et dépasse le taux normal, le phosphore étant moins diffusible pour un taux élevé de calcium.

d) **Théorie Shelling :**

Les extraits parathyroïdiens injectés à des chiens provoquent une augmentation importante de la diurèse, avec accroissement de l'élimination de chlorure de sodium, de phosphore et de calcium dans les urines, avec hypercalcémie. Mais répétés, même à doses modérées, ils perdent petit à petit leur action diurétique et deviennent au contraire, responsables de l'oligurie, qui évolue rapidement vers l'anurie, avec anorexie, vomissements, atonie musculaire, lassitude. La chimie montre alors une baisse de la calcémie, de la calciurie, de la phosphurie, une hyperazotémie, une anhydrémie, une diminution du volume sanguin et l'évolution se fait vers la mort dans un coma à type urémique.

Donc, si dans un premier temps l'hormone parathyroïdienne paraît diurétique, très rapidement, à doses répétées, elle semble ne plus avoir d'effet; au contraire, elle provoque une oligurie et bientôt une anurie.

Ce trouble de l'élimination est-il dû à une lésion du tube urinifère? C'est ce que Shelling a voulu étudier. Au cours de son expérimentation et en autopsiant les reins des chiens ayant reçu diverses doses d'hormone parathyroïdienne, il est, certes, constaté du calcium en dépôt dans les reins, mais d'une façon insuffisante pour expliquer cette anurie et lorsque les injections d'hormone parathyroïdienne sont à doses élevées, il s'ensuit, rapidement, une anurie évoluant vers la mort. L'autopsie, aussitôt pratiquée, ne montre pas de dépôts calcaires dans les reins, mais des reins engorgés et congestionnés, écartant l'explication de l'anurie par lésions du tube urinifère. Cette première constatation étant faite, Shelling montre alors par l'expérimentation que cette anurie n'est que la conséquence de la perte excessive d'eau et d'électrolytes au cours de la première période

de polyurie. Certains auteurs, comme Albright, Ellesevorth [37] montrent qu'après l'injection d'hormone parathyroïdienne, il y a jusqu'à 100 % d'augmentation d'excrétion de l'eau et de chlorure chez les enfants atteints de tétanie; et d'autres, comme Mac Cann [38] notent l'augmentation de 700 % de la concentration urinaire des chlorures après des injections fortes d'extraits parathyroïdiens chez les néphritiques, soulignant ainsi une perte d'électrolyte plus accusée que celle de l'eau proprement dite. Il en découle une conduite thérapeutique au cours de ces graves hyperparathyroïdies, comme nous le verrons plus loin.

Dans une deuxième catégorie d'expérimentations, Shelling s'oppose aux pertes d'eau et d'électrolytes après injections d'hormones parathyroïdiennes en administrant simultanément de fortes doses de sérum salé intraveineux. Si, d'autre part, l'animal est en état d'anurie, ces injections salées suppriment rapidement l'anurie, la diurèse reprend son taux normal et les symptômes cliniques disparaissent, malgré une calcémie restée très élevée, suggérant aux auteurs que l'hormone parathyroïdienne agit, d'une part et surtout, sur la calcémie sanguine et, d'autre part, selon la concentration, sur la diurèse avec toutes ses conséquences, à moins que ces deux actions ne soient pas dues à la même hormone, mais à deux hormones parathyroïdiennes, non encore scindées.

L'explication Shelling n'a fait ses preuves que sur le plan expérimental (chez le chien). Chez l'homme les doses d'hormone parathyroïdienne n'ayant tout de même pas été poussées jusqu'à la mort. Il est difficile de conclure à l'exactitude de la thèse Shelling. Cependant, il faut constater que dans le cas Lowemburg où il fut par erreur administré des doses excessives de parathormone, les perfusions continues de solutions physiologiques de chlorure de sodium ont rapidement amené une amélioration de l'état du malade.

D) NEPHROPATHIES PRIMITIVES OU SECONDAIRES A L'HYPERPARATHYROIDIE

En terminant, nous voudrions comme nous l'avons dit au début, souligner la fréquence de la note rénale au cours des hyperparathyroïdies, puisque soixante et onze fois, le premier diagnostic posé est un diagnostic d'atteinte rénale. Ceci, dans le but de nous demander avec certains auteurs si cette fréquence du syndrome rénal ne trouverait pas une explication dans une réflexion d'ordre pathogénique car, si à la suite d'une hyperparathyroïdie, l'inondation du calcium éliminé par les reins, peut finir par avoir une répercussion sur le tractus rénal pour en modifier les fonctions, provoquant une néphropathie secondaire, ne serait-il pas possible de penser qu'inversement, certaines néphrites chroniques de longue durée où les phosphates, les chlorures, etc., sont perturbés, ne puissent pas secondairement troubler le métabolisme phosphocalcique par un moyen ou un autre et, de ce fait, provoquer une hyperparathyroïdie compensatrice. Nous aurions alors une néphropathie primitive.

Cette hypothèse ne pourra se discuter nettement que lorsque d'une part, les travaux sur l'histologie des parathyroïdes au cours des néphrites chroniques ordinaires seront suffisamment abondants, d'autre part, lorsqu'une technique du dosage de l'hormone parathyroïdienne aura été mise au point. Nous voyons là la source de travaux intéressants futurs. D'autant plus que, prise à un stade avancé, cette association hyperparathyroïdie et néphrite chronique, incitera le chirurgien à pratiquer une parathyroïdectomie quelle que soit l'affection responsable de l'autre. Or, il faut reconnaître que l'indication de cette intervention ne peut pas être la même dans les cas où la néphrite chronique est secondaire et où l'opération aura un résultat favorable sur l'évolution de la maladie et dans les cas où la néphrite chronique est primitive avec risque de voir cette parathyroïdectomie perturber le mécanisme de défense de cet organisme.

CONCLUSIONS

I. — **La phosphorémie inorganique :** A) Au cours des hyperparathyroïdies associées à une néphrite chronique, la phosphorémie présente dans 65 % des cas un chiffre supérieur à la normale, inversement aux hyperparathyroïdies non compliquées de néphrites chroniques.

Dans les 35 % des cas restants, nous trouvons d'emblée une phosphorémie inorganique diminuée mais qui, après la parathyroïdectomie s'élève la plupart du temps au-dessus de sa valeur normale au lieu de lui devenir égale.

B) Lorsque l'hyperparathyroïdie est compliquée d'une lithiase rénale isolée, la phosphorémie inorganique reste inférieure à la normale dans 100 % des cas. Mais lorsque cette lithiase est associée à une néphrite chronique on constate à chaque fois une hyperphosphorémie, donc à l'inverse du tableau des hyperparathyroïdies isolées.

II. — **Les modifications de la calcémie,** par rapport au syndrome minéral calcique, présentent lorsque l'hyperparathyroïdie est associée à une néphrite chronique, des variations moins fréquentes et moins accusées que celles de la phosphorémie. Ce n'est que dans 29 % des cas qu'elle offre un chiffre inférieur ou égal à la normale au lieu de l'avoir nettement élevé comme dans les hyperparathyroïdies isolées.

En revanche, dans les hyperparathyroïdies associées à une lithiase rénale, l'hypercalcémie persiste même si cette lithiase coexiste avec une néphrite chronique.

III. — **Les aspects cliniques** de l'association hyperparathyroïdie et néphrite chronique sont des plus variables.

a) La néphrite chronique peut être le seul syndrome au cours d'une hyperparathyroïdie latente découverte seulement à la nécropsie. Ce qui doit mettre en garde les cliniciens sur l'étiologie hyperparathyroïdienne de certaines néphrites chroniques, heureusement rares, dont le diagnostic sera posé grâce au dosage des minéraux dans le sang.

b) La néphrite chronique peut être le premier syndrome en date d'apparition, suivi, au bout de quelques mois ou années, par la symptomatologie hyperparathyroïdienne.

c) Inversement, l'hyperparathyroïdie peut apparaître en premier suivie au bout de quelque temps de la néphrite chronique.

d) Au cours d'une hyperparathyroïdie, on peut voir apparaître un syndrome rénal grave et rapidement mortel, avec anurie, coma azotémique et mort correspondant au type III de la classification Albright.

e) Enfin, dans certaines hyperparathyroïdies à allure nettement digestives, on peut voir se développer un syndrome rénal du type néphrite chronique.

IV. — Au point de vue **semeiologique,** les néphrites chroniques de l'hyperparathyroïdie se caractérisent par :

— Albuminurie dans 64 % des cas.
— Polyurie dans 40 %.
— Une densité urinaire nettement inférieure à la normale dans tous les cas.
— Une azotémie supérieure à la normale dans 40 % des cas.
— L'élimination de la P.S.P. et des colorants très réduite de façon constante.
— Présence de cylindres hyalins et granuleux dans 45 % des cas, mais l'élévation de la tension artérielle et la présence de l'œdème sont exceptionnelles.

V. — La néphropathie à **allure aiguë** du type III Albright :

a) Peut apparaître d'emblée augmentée avec un diagnostic posé ou non du vivant du malade.

Mais elle peut aussi être l'évolution aiguë terminale d'une hyperparathyroïdie chronique déjà connue depuis longtemps.

b) Elle se caractérise du point de vue symptomatique par des **signes généraux** graves : amaigrissement très accusé, asthénie et troubles psychiques, deshydratation et hyperthermie. Des signes digestifs tels que : anorexie, vomissements, nausées, et constipation. Une calcémie très élevée et une phosphorémie inorganique supérieure à la normale avec une évolution se faisant vers le coma urémique avec anurie.

VI. — En parcourant les comptes rendus **histologiques** du rein dans diverses observations de la littérature médicale, nous avons pu constater que :

a) Dans les hyperparathyroïdies à allure aiguë où il y a inondation très importante de l'organisme par l'hormone parathyroïdienne, les lésions rénales à type de nécrose dominent très nettement, tandis que dans les formes chroniques d'hyperparathyroïdies où la quantité d'hormones déversées est moindre, le parenchyme rénal est plutôt encombré de dépôts calcaires sans nécrose.

Les constatations de la pathologie sont superposables à celles de l'expérimentation sans que l'on puisse en expliquer le mécanisme exact.

b) Au cours de l'hyperparathyroïdie, la néphrite chronique se caractérise, d'une part, par une atteinte tubulaire, d'où le nom de néphrose qui lui a été donné, et, d'autre part, d'une atteinte du tissu interstitiel tandis que la glomérulo-néphrite n'apparaît jamais d'emblée, mais beaucoup plus tard après la néphrite interstitielle et la néphrose.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Pour le Doyen.*
Le 29 janvier 1952.
L'Assesseur,
SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
MARC RIVIÈRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 31 janvier 1952.
Le Recteur,
G. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schnabel (T.-G.) : Hyperparathyroidism. *M. Clin. N. Amer.* 1931 (14), 977, 988.
2. Schouten (D.-E.) : Exstipartie van parathyroid bi j ostitis fibrosa. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.*, 1931 (75), 252, 255.
3. Schupp (H.) : Die ostitis fibrosa Recklinghausen. *Deutsch. Ztschr. F. Chîr.*, 1931 (233), 195, 238.
4. Schwensen (C.), Eiken (T.) : Tilfaekle of ostitis fibrosa generalisata. *Ugesk. F. Lager.*, 1933 (95), 1259, 1264.
5. Silvestrol (H.), Alterazioni (O.) : E Paratiroidi. *Gior. Med. D. Alto. Adige*, 1931 (31), 273, 276.
6. Snapper (I.) : Parathyroid tumor. *Arch. Int. Med.*, 1930 (26), 506, 523.
7. Snapper (I.) : Parathyroid tumor. *Ann. Med.*, 1931 (29), 201, 222.
8. Snapper (I.), Boeve (H.-J.) : Skeletskrankheiten und Nebelshildrüsen adenom. *Deutsch. Arch. F. Klin. Med.*, 1931 (170), 371, 386.
9. Sorensen (A.) : Un cas d'ostéite fibreuse généralisée traitée par parathyroidectomie. *Acta. Chir. Scand.*, 1934 (74), 485, 490.
10. Strada (F.) : Paratiroidi nell' osteomalacia e nell' osteoporosi. *Path. Riv. Quindicin.*, 1908, 1909 (1), 423, 437.
11. Strandgaard (H.) : Nephrolithiasis hyperparathyroidism. *Hospital. std*, 1934 (77), 383, 393.
12. Strauch (B.) : Epithelkorperchen tumoren. *Frank. Ztschr. F. Path.*, 1922 (28), 318, 336.
12. Elsom (K.-A), Wood (F.-C.), Radwin. — *Am. J. of Méd. Sci* (191, 1, p. 49, janv. 1936 : Hyperparathyroidy and renal insuffisancy.

13. Oliver : Acute hyperthyroidism (*Lancet*), tome CCCXXXVII, p. 240, 29 july 1939.

14. Chown (B.), Lee (M.), Teal (J.), Currie (R.) : On the experi mental production of nephrities in rats by means of parathyroid hormon and of vitamin D. *J. Pat. Bact.* (273) sept. 1939.

15. Hueper (W.) : Metastatic calcifications in the organs of the dog after injections of parathyroid extracts. *Arch. Pat.*, 3-14, 1927.

16. Hanes (F.-M.), : Hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma with death from parathormon intoxication. *Am. J. Med. Sc.*, (197) 83, 90, jan. 1939.

17. Schelling (D.-H.), Ajdl (L.), Guth (L.) : The effects of parathyroid extract upon the blood and urin in the dog. *Endocrinology*, (22), 225, 1938.

18. Lowenburg (H.), Gansbur (T.-M.) : Acute hypercalcémia report of cases. *J.A.M.A.* (99), 1166, oct. 1932.

19. Schrumpf (A.), Harbitz (H.-F.) : Cases of hyperparathyroidism with nephrocolcinose and azotemia. *Acta Chir. Scand.* (80), 199, 1937.

20. Albright (F.), Aub (J.-C.), Bauer (W.) : Hyperparathyroidism. *J.A.M.A.* (102), 1276, 21 av. 1934.

21. Collip (J.-B.) : The parathyroid gland. *Medicine Baltimoore* (5), 1 à 57, féb. 1926.

22. Cantarow (A.), Stewart (H.-L.), Housel (E.-L.) : Experimental acute hyperparathyroidism. Morphologic Changes. *Endocrinology* (22), 13 à 27, jan. 1938.

23. Hadfield (G.), Roger (H.) : Two parathyroid tumours without osteitis fibrosa : One associated with acromégalie. *J. Path. Bact.*, (35), 259, 1932.

24. Dawson (J.-W.), Struthers (J.-W.) : Generalised oesteitis fibrosa with parathyroid tumour and metastatic calcification. *Edimb. Med. J.* (30), 421, 564, oct. 23.

25. Albright (F.), Baird (P.-C.), Cope (O.), Bloomberg (E.) : Studies on the physiology of parathyroid glands. IV renal complication of hyperparathyroidism. *Am. J. Med. Sc.*, 187, 49, 1934.

26. Mac Junkin (F.-A.), Tweedy (W.-R.), Breuhaus (H.-C.) : Hyperparathyroid hormon. *Arch. Path.* (14), 649, 1932.

27. Kreitmair (H.), Moll (T.) : Hypervitaminose durch grosse dozen vitamin D. *Munch. Med. Wschr* (75), 637, 1928.

28. Mac Callum (W.-G.) : Tumour of parathyroid gland. *Johns Hopkins hosp. Bull.* (16), 87, 1905.

29. Ettinger (A.), Magendantz (H.) : *Am. J. Roent. rad. Ther* (31), 593, 1934.

30. Bergstrand (H.). : Dépôt de calcium étendu dans le rein chez les hyperparathyroïdiens. *Acta. Med. Scand.* (76), 128, 1931.

31. Montgomery (H.), Pierce (J.-A.) : Rein amphibie. *Proc. Phy. Soc. Phyladelphia* (9), 18, 1933-34.

32. Ask, Upmark (E.) : Enlargemen of parathyroïd. *Acta chir. Scand.* (68), 551, 1931.

33. Learner (A.) : Calcium déposition in tissues of dogs and mise by the aid of parathorm. *J. Lab. Clin. Med.* (14), 921, 1929.

34. Bergstrand (H.) : Parathyroid-eastudien II uber tumoren und hyperplastiche zustande der nesensclildrüsen. *Acta med. Scand.* (54), 539, 1921.

35. Pappenheimer (A.-M.), Wilens (S.-L.) : Enlargement of the parathyroid gland in renal desease. *Am. J. Path.* (11), 73 à 91, 1935.

36. Smyth (F.-S.), Goldman (L.) : Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfonction. *Am. J. dis. Child.* (48), 596, 616, 1934.

37. Albright (E.), Ellsworth (R.) : Calcium and P. Studies on a case of idiopatic hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* (7), 183, 1929.

38. Ellsworth (R.) : Action hormon parathyroid sur l'élimination du P. *J. Clin. Invest.* (11). 1011, 1932.

39. Thomson (D.-K), Pugsley (L.-T.) : On the mecanism of parathyroid hormon action. *Am. J. Phy.* (102), 350, 1932.

40. Albright (F.), Bauer (W.), Ropes (M.), Aub (J.-C.) : Studies of ca. et P. Metabolism. 4, the effect of parathyroid hormon *J. Clinic. Invest.* (7), 1939, 1929.

41. De Wesselow (O.-L.) : Recherche du taux de la phosphatémie et de la calcémie dans les néphrites chroniques. *Quart. J. Méd.* (16), 341, 1922-23.

42. Barr (D.-P.), Bulger (H.-A.) : The clinical syndrom of hyperparathyroidies *Am. J. Med. Sci.* (179), 449, 1930.

43. Langmead (F.-S.), Orr (J.-W) : Renal rickets associated with parathyroid hyperplasia. *Arch. J. Dis. Child.* (8), 265, 278, 1933.

44. Pemberton (J.), Geddie (K.-B.) : Hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* (92), 202, 1930.

45. Quick (A.-J.), Hunsberger (A.) : Hyperparathyroidism. *J.A. M.A.* (96), 745, 1931

46. Wslferth (C.-C.), Wood (F.-C.) : Deviation R.S.T. dans l'électro-cardiograme d'hyperparathyroïdien avec néphrite. *Méd. Clin. North. AM.* (18), 219, 1934.

47. Hand (J.-R.) : *Surg. Clin. North. Am.* (13), 1365, 1933.

48. Albrigth (F.), Bloomberg (E.) : *Trans. Am. Ass. Genito-urin. Surg.* (27), 195, 1932 : Hyperparathyroidism and renal deseave.

49. Addis (T.), Oliver (J.) : The renal lesion in brights desease, *New-York Paul B. Hoeber*, 1931.

50. Landis (E.-M.), Elsom (K.-A.), Bott (P.-A.), Shiels (E.) : *J. Clinic Invest.* (in press).

51. Rehberg (P.-P.) : *Bio. Chem. J.* (20), 447, 461, 1926.

52. Duguid : *Proc. R. Soc. Med.*, 1933-34 (27), 792 :Chronic nephritis by overdosage of vitamin D.

53. Dragstedt (L.-R.) : Physiology of parathyroid glands, *Phys. Review* (7), 449, 1927 oct.

54. Johnson (J.-L.), Wilder (R.-M.) : Experimental chronic hyperparathyroidism, metabolism studies in man. *Am. J. M. Sc.* (182), 800, déc. 1931.

55. Matthew (S.-A.), Austin (W.-C.) : Effect of blood calcium, level on the tolerance to magnesium. Observations on hypercalcemia. *Am. J. Phys.* (79), 708, fév. 1927.

56. Balze (De la) : Hyperparathyroïdie, diagnostic d'un cas où prodéminent les manifestations rénales. *Semana Medica*, 1946 (53), n° 38, 534, 538.

57. Rogers (M.) : Adénome parathyroïdien. *J.A.M.A.* 1946 [130], n° 1, 22, 29

58. Klotz (H.-P.) : Revue générale sur l'hypoparathyroïdie. *S.H. P.*, 1947 (15), n° 23, j. 976.

59. Biermann (W.-J.) : L'hyperparathyroïdie due à un adénome parathyroïdien. *Am. J. Surg.* 1946 (71), n° 6, 832, 834.

60. Werly, Berdjis, Chanesi : Les parathyroïdes humaines, contribution à l'étude des hyperplasies et des adénomes. *Biennot, Schwabe, Bâle,* 1946.

61. Black (B.-M.), Sprague (R.-G.) : Hyperparathyroïdie due à une hypertrophie primitive diffuse et hyperplasie des glandes parathyroïdiennes. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 1947 (22), n°4, 73, 80.

62. Hagtvet (J.), Mathisen (W.-D.) : Hyperparathyroïdie. Un cas opéré et autopsié. *Acta Med. Scand.*, 1947 (128) nï 2, 103, 121.

63. Mandl (F.) : Les derniers progrès sur l'hyperparathyroïdie. *Wienn. Zts Chr. F. innere med.*, 1948 (29), n.° 3, 101, 108.

64. Mœ*LIG*, Ulch : Lithiase rénale, néphrite et parathyroïde. *Am. J. Surg.*, mai 1946 (71), n° 3, 381, 386.

65. Hellstrom (J.), Wahlgren (F.) : Hyperparathyroidism clinical and pathologic observation of 12 cas. *Acta Chirur.* Scand. (91) ou (94), n. 1, 20 decemb. 1944, 472, 498.

66. Mac Callum (W.-G.) : Pathologie des glandes parathyroïdes. *Ann. Endoc.*, avril 1941.

67. Albright (F.) : The parathyroid. Physiology and therapeuties. *J.A.M.A.* (117), 16 août 1941, 527, 533.

68. Keating (F.-R.) : The diagnosis of primary hyperparathyroi. dism. *M. Clin. North. Am.* Juillet 1945, 1019, 1035, (29).

69 Keating (F.-R.), Cssk (R.-I.) : The reconition of primary hyperparathyroidism. A analysis of 24 cas. *J. Urol* (to be published).

70. Collip (J.-B.) : The production of some of the phenomena peculiar to parathyroid overdosage in dogs by menns of certain inoranic salts. *Am J. Phys.* (76), avr. 1926, 472, 482.

71. Tkomson (D.-L.), Collip (J.-B.) : The parathyroids glands. *Phys. Rev.* (12), 309, 383, juillet 1932.

72.—Smith (F.-B.), Cook (R.-I.) : Acute fatal par hyperparathyroidism. *Lancet* (2), 650, 651, 23 nov. 1940.

73. Castelman (B.), Mallory (T.-B.) : Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiancy. *Am. J. Pat* (13, 553, 574, mai 37.

74. Gutman (A.-B.), Swenson (P.-C.), Parsons (W.-B.) : The differential diagnosis of hyperparathyroidism. *J.A.M.A.* (103), 87, 94, 14 juill. 1934.

75. Hunter (D.), Aub (J.-C.) : The effect of parathyroid hormon on the excreion of lead and of calcium in patients suffering from lead poisonning. *Quart. J. Med.* (20), janv. 1927, 123, 140.

76. Albright (F.), Bauer (W.), Claflin (D.), Cockrill (J.-R.) : Studies in parathyroid physiology. III. The effect of phosphat ingestion in clinical hyper parathyroidism. *J. Clin. Invest* (11), 411, 435, mars 1929.

77. Mac Callum (W.-G.) : Hyperparathyroidie, *Ann. Endocr.* 1947, n° 2.

78. Barr (D.-P.) : Precession du calcium ou de la nécrose dans les tissus. *Physio. Rev.* (12), 593, 1932.

79. Davidson (J.-R.) : A case of adolescent myxoedema accompagned by nephrosis and by tetanie of parathyroid origin treated with parathyroid extract. *Canada Med. Ass. J.* (15), 803, 1925.

80. Bulger (H.-A.), Dixon (H.-H.), Barr (D.-P.), Schregardus : The fonctionnal pathology of parathyroides. *J. Clin. Invest.* (9), 143, 1930.

81. Hueper (W.) : The diuretic action of the parathyroid extract. *Arch. Int. Med.* (44), 374, 1929.

82. Taylor (N.-B.) : Observations upon the action of parathyroid hormon. *Am. J. Phys.* (76), 221, 1926.

83. Barr (D.-P.), Bulger (H.-A.), Dixon (H.-H.) : Hyperparathyroïdies. *J.A.M.A.* (92), 951.

84. Boyd (J.-D.), Milgram (J.-A.), Sterns (G.) : Clinical hyperpathyroidies. *J.A.M.A.* (93), 684, 1929.

85. Box (C.-R.), de Wesselow (O.-V.) : A case of chronic nephritis with possible syndrom parathyroid. *Lancet* (209), 543, 1925.

86. Hubbard (R.-S.), Wentworth (J.-A.) : Acase of metastatic calcification associated with chronic nephritis and hyperplasia of parathyroid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (18), 307, 308, 1921.

87. Mason (E.-H.) : A case of chronic nephritis treated with collips parathyroid extract. *Canada Med. Ass. J.* (16), 538, 1926.

88. Mac Cann (W.) : Diuretic effect of parathyroid extract in certain oedematous patients. *J.A.M.A.* (90), 249, 1928. 1928.

89. Lewis, Scriver : The reponse of chronic nephrosis to parathyroid and thyroïd medicaion. *Ann Int. Med.* (2), 66, 1928.

90. Scriver : Observation on the excretion of calcium in two cases of nephroses treated with parathyroid extract. *J. Clin. Invest.* (6), 115, 1928.

91. Taylor (N.-B.), Weld, Branion, Kay : Intoxication chez le chien par un excès d'hormone parathyroïdienne. *Can. Med. Ass. J.* (24), 763, 1931.

92. Johnson (J.-L.) : Experimental chronic hyperparathyroidism osteitis procuded in rats. *A. J. Med. Sc.* (183) 761, 1932.

93. Shelling (D.-H.), Asher, Jackson : Intoxitation chez le chien par un excès d'hormone parathyroïdienne. *Bull. Johns. Opkins Osp.* (53), 348, 1933.

94. Meakins (J.-C.) : Reaction of chronic nephrosis to thyroid and parathyroid medication. *J.A.M.A.* (89), 149, juillet 1927.

95. Taylor (N.-B.), Weld, Branion, Kay : Intoxication chez le chien par u nexcès d'hormone parathyroïdienne. *Can. Med. Ass. J.* (25), 20, 1931.

96. Reitzel (R.-J.), Stone : Effet diurétique de l'hormone parathyroïdienne. *J.A.M.A.* (93), 1193, 1929.

97. Albright (F.), Bauer (J.-C.), Aub (W.) : Effet diurétique de l'hormone parathyroïdienne. *J. Clin. Invest.* (10), 187, 1931.

98. Ask Upmarke (E.) : A study on the parathyroid enlargement by osteitis fibrosa generalisata. *Act. Med. Scand.* (74), 284, 1930.

99. Cosin (C.-F.) : *Guy's Hosp. Rep.* (81), 297, 1931.

100. Cooley (T.-B.) : Hyperparathyroidism and similar desease of bone. *Am. J. Dis. Child.* (42), 691, 1931.

101. Molineus : Uber die multiplenbraunen tumoren bei osteomalacie. *Arch. F. Klin. Chir.* (101), 333, 1913.

102. Askanazy (M.) : Hyperparathyroïdisme avec lésion rénale. *Arb. Path. Inst. Tubing.* (4), 398, 1904.

103. MeyEr (O.) : Hyperparathyroidism avec lésion rénale. *Frankf. Ztschr F. Path.* (20), 115, 1917.

104. Hartwitch (A) : Hyperparathyroïdisme avec lésion rénale. *Wirch. Arch.* (236), 61, 1922.

105. Rogers (M.), Keating (F.-R.) : Ostéite fibro-kystique. *Am. J. Med.*, tome 3, n° 4, 384, 401, oct. 1947.

106. Noble (T.-P.) : Generalized osteitis fibrosa cistica associated with parathyroid adenoma. *J. Bone and Joint surg.*, 1932 (14), 181.

107. Harbitz (F.-J.) : *J. Med. Rest* 1915 (32) ou 27), 361.

108. Wanke (R.) : Beiter Z. Klin. Chir., 1926 (136), 665.

109. Parreira (H.), Castro-Freire (L.) : Modification de structure de la parathyroïde dans l'ostéite fibro-kystique. *Comptes rendus Soc. Bio.*, 1926 (95), 1590.

110. Hoffheinz (S.) : Uber Vergrosserungen der épithekorper bei ostitis fibrosa. *Virch. Arch. F. Path. Anat. U. Phys. Klin. Med.*, (1925) (256), 705.

111. Peneche (R.), Zentralbl (F.) : *Allgem. Path. U. Path. Anat.*, 1926 (37), 535.

112. Mitchell (A.-G.) : Rewiew on the renal rickets. *Am. J. Childhood*, 1927 (2), 1.

113. Rogers (M.), Moelig, Harold : *Am. J. Surg.* (71), n° 3, mai 46.

114. Shelling (D.-H.), Rensen : Rachitisme rénal. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 1935 (57), 158, 181. Enlargem of parathy.

115. Castelman (B.), Mallory (T.-B.) : The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. *Am. J. Path.*, 1935 (11), 1, 72.

116. JARRETT (W.-A.), PETERS (H.-L.), PAPPENHEIMER (A.-M.) : Parathyroid enlargement in rats following experimental reduction of kidney substance. *Proc. Soc. Ex. Bio. Med.*, 1935 (32), 1211, 1215.

117. GILMOUR (J.-R.), MARTIN (W.-J.) : The weight of the parathyroids glands. *J. Path. Bact.*, 1937 (44), 431.

118. MITCHELL (A.-G.), GRAENE : Nephrosclérosis chronic interstitial nephritis in childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1930 (40), 101-145 et 345-388.

119. PRICE (N.-L.), DAVID (T.-B.) : Renal rickets. *Brit. J. Surg.*, 1937 (24), 548, 569.

120. DRAKE (E.-G.), ALBRIGHT (F.), CASTELMAN (B.) : Parathyroid hyperplasia in rabbits produced by parenteral phosphat administration. J. Clin. Invest., 1937 (16), 203, 206.

121. DROUET, HERBEUVAL, FAIVRE : Nanisme rénal et syndrome d'hyperparathiroïdie. *Soc. Med. Hosp.*, Paris, 1944, 245.

122. RAMBERT (P.) : Formes rénale de l'hyperparathyroïdie. *Paris Médical*, 1943 (125), (126), 226.

123. STENHOLM : *Pathol. Anat. Upsala*, 1923 : Studien uber dies osteodistrophia fibrosa.

124. MANDEL (F.) : *Arch. F. Klin.*, 1926 (143), 245.

125. BAUER (W.), ALBRIGHT (F.), AUB (J.-C.) : *J. Clin. Invest.*, 1930 (8), 129.

126. LERI (A.), LAYALI (F.), LIEVRE (J.-A.), WEIL (J.) : Un cas d'ostéite fibro-kystique à évolution progressive traitée par la parathyroïdectomie. *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1930 (46), 1881.

127. HUNTER (D.) : *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1931, 40.

128. WEIL (M.-P.), LANGLOIS (C.), AIME (P.) : Ostéite fibro-kystique généralisée et parathyroïdectomie. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 1929.

129. HUNTER (D.) : *Brit. J. Surg.*, 1931 (19), 203. Hyperparathy.

130. HANES (F.-M.) : Calcium deposit in kidneys. *Inter. Clin.* 1936 (14), 80.

131. WEIL (M.-P.), LANGLOIS (L.), AIME (P.) : Deux cas d'ostéite fibro-kystique généralisée. *Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris*, 1931 (2), 1683.

132. Bergstrand (H.) : Deux cas de thymus hyperplasié associé à une hyperparathyroïdie. *Endocrinology*, 1922, 6, 477.

183. Ritter (C.) : Uber Epithelkorperchenbefunde bei rachitis, *Frankf. Ztschr. F. Path.*, 1920, 24, 137.

134. Pappenheimer (A.-M.), Minor (J.) : Hyperplasia of parathyroid in human rickets. *J. Med. Res.*, 1921 (42), 391.

135. Erdheim (J.) : Rachitis und Epithelkorperchen. *Wien*, 1914.

136. Barker : Endocrinology and metabolism. *New-York*, 1922.

137. Compere (E.-L.) : *Surg. Gyn. and Obst.*, 1930 (50), 783.

138. Waltner (L.) : Rachitisme rénal et hyperparathyroïdie. *Monatschr. F. Kinderhelk*, 1926, 31, 1128.

138*b* Waltner (L.) : Rachitisme rénal et hyperparathyroïdie. *Monatschr. F. Kinderhelk*, 1926, 40, 317.

139. Allen (R.-N.), Bollman (J.-L.), Mann (F.-G.) : Effect of resection of larg fractions of renal substance. *Arch. Path.*, 1935, (19), 174.

140. Morton (J.-J.) : Diabète calcique, hyperparathyroïdie. *Intern. Clin.* (3), 1933, 18 septembre.

141. Vogt (E.-C.) : Renal rickets. *Am. J. Roentg.* (30), nov. 1933, 624.

142. Cartier (P.), Simonart (J.) : Hormone parathyroïdienne et métabolisme phosphocalcique. *Rev. Orthopédie*, 1946, (32), n° 3-4, 160, 168.

143. Mellgren, Lundh : The anterior pituitary and parathyroids in hypercalcémy. *Acta Path. Microbio. Scand.*, 1946 (23), n° 4, 330 (344).

144. Norris (E.-H.) : Primary hyperparathyroidism. *Arch. of Path.* 1946 (42), n° 3, 261 (273).

145. Helfet (A.-J.) : A new conception of parathyroid fonction and its clinical application. *Brit. J. of Surg.*, avril 1940 (27), n° 10, 651.

146. Jaffe (H.-L.) : Hyperparathyroidism. *Bull New-York Acad. of Med*, 2 série (16), n° 5, mai 40, 291.

147. Kaser : Hyperparathyroidism. *Proc. Staf. Meet of Mayo Clinic* (16), n° 12, 20 mars, 40, 179.

148. Leberman (P.-R.) : Effects of experimental chronic hyperparathyroidie on the kideney of the dog. *Surg. Gyn. Obst. Chicago* (70), n° 5, mai 1940, 925.

149. Bauer (W.), Albright (F.), Aub (J.-C.) : Studies of Ca et P métabolism : The calcium excretion of normal individuals on a low calcium diet. *J. Clin. Invest.*, 1929 (7), 75.

150. Greewald (I.), Gross : The effect of long continued administration of parathyroid extract upon the excretion of P and Ca. *J. Bio. Chem.*, 1926, 28 (?), 325.

151. Jaffe (H.-L.), Bodensky (A.) : Experimental osteitis funces in hyperparathyroidism. *J. Exp. Med.* (52), 1930, 669.

152. Rivoire (R.) : Acquisition nouvelle de l'endocrinologie. *Masson et C^ie*, 1942.

153. Kay : Phosphatas in growth and disease bone. *Physiological Revew* (12), 1932, 384.

154. Labbe (M.), Nepveux (F.) : Le phosphore en biologie. *Bio. Méd.*, Mai 1936, n° 5, 221.

155. Everett (L.-R.) : *Med. Bio. Chemestry* : Metab.P et Ca.

156. Maclean (F.-C.), Hastings (A.-B.) : *J. Bio. Chem.* (107), 1934-35, 337.

157. Maclean (F.-C.), Barnes (B.-O.), Hastings (A.-B.) : *Am. J. Physio.* (113), 141, 1935 : The relation of the parathyroid hormone to the state of Ca in the hlood.

158. Morgan (A.-F.), Samisch (Z.) : Accumulation des précipitations de calcium et de phosphore dans le rein. *J. Bio. Chem.* (108), 741, 1935.

159. Logan (M.-A.), Recent advances in the chemestry of calcification. *Phy. Revew.* (20), n.° 4, oct. 1940, 522.

160. Schmitz (H.-W.), Rohdenberg (E.-L.) : Calcémie et néphrite chronique. *Arch. Int. Méd.* (37), 1926, 233.

161. Grennwald (I.) : Chimie du phosphore et du calcium. *J. Bio. Chem.*, 14, 369, 1913.

162. Grennwald (I.) : The effect of the administration ol calcium SNCT et P upon calcium and P metabolism of parathyroid ectomisee dog. Chimie du P et du Ca. *J. Bio. Chem.* (67), 1, 1926.

163. Grennwald (I.) : The relation of concentration of Ca to theat of protein and morganic phosphat in the serum. *Bio. Chem.* (93), 551, 1931.

164. Scmmidt (C.-L.), Greenberg (D.-M.) : Régulation of Ca et P in the animal organs. 1935 (15), 297. *Physiological Review.*

165. De Seze (S.), Ryckewaert (A.) : Ostéose parathyroïdienne. *S. M.HH. Paris*, 6 avr., 1949.

166. Martin Jean : Glomérulo-néphrite. *S.H.M. Paris*, 14 mai 1949.

167. Albright (F.) : Une page de l'histoire de nos connaissances sur l'hyperparathyroïdie. *J. of Clinical Endoc.*, 8 août 1948 (8) 637.

168. *Journal d'urologie*. Rein et lésion osseuse. 55, 1, 2, 1942, 8 (17).

169. Malmejac (J.), Cruck (S.) : Parathyroide et équilibre protidique sanguin. *Acad. Nationale de Méd.* Séance du 24 mai 1949.

170. Lucien (M.), Parisot (J.), Richard (G.) : Traité d'endocrinologie (Parathyroïde), tome 2, XX.

171. Forsyth : The structure and secretion of the parathyroid gland in man. *Brit. Med. J.*, 1907.

172. Getzowa (S.) : Uber die glandula parathyroidea. *Wirchow's* 1907, *Arch.* 1907.

173. Harneit : A histological study of the hyman parathyr. gland. *Lancett.*, 1907.

174. Weber (A.), Gecko : Recherches cytologiques sur la sécrétion des glandes parathyroïdes. *C.R.S. Soc. Bio.*, 1910.

175. Delannoy (E.) ; A propos de la maladie osseuse de Recklinghausen. *Presse Médicale*, 25 mai 1946.

176. Liegeois (F.), De Rivaux (J.) : Hypertrophie parathyroïdienne et néphrite chronique chez le chien. *C.R. Soc. Biologie*, n° (25), 1946, 1143.

177. Wigley (J.-E.), Hunter (D.) : Calcinose dans un cas de néphrite avec hyperparathyroïdisme secondaire. *Proc. Roy. Soc. of Med. Section of dermatology*, 16 nov. 1944 (38) n. 141.

178. Derot (M.), Cannivet (J.) : Reins et endocrines. *Paris Médical*, n° 33, 17 août 1946, p. 363.

179. Derot (M.), Cannivet (J.) : Reins et endocrines, *Paris Médical* n° 14, 25 juillet 1944, 146.

180. Jobe (M.-C.) : *Rocky Moutain M. J.* (38), 121, 1941.

181. Rankin (F.-W.), Priestley (J.) : *Am. J. Surg.* (20), 298, 1935.

182. Alexander (H.), Pemberton (J.), Kepler, Broders : *Am. J. Surg.* 65, 157, 1946.

183. Cochran (R.) : *New England J. Med.* (22), 973, 1941. (65), 157, 1944.

184. Meyer (O.), Karl (A.), Ragins iA.) : *Surgery* (14), 1943, 282, 295.

185. Rice, Carl : *Minnesota Med.* (26), 1943, 1092.

186. Erdheim (J.) : *Wien Klin. Wchnschr.* (14), 1901, 974.

137. Mandl (F.) : Developpement of parathyroidectomy. *J. Intern. Coll. Surg.*, 3 août 1940.

188. Riddle (O.), Reinhart (W.-H.) : *Am. J. Phy.* (76), 1926, 660.

189. Hunter (D.) *Brit. Med. J.*, 1, 982, 1937.

190. Von Recklinghausen (F.) : Die fibrose oder ostitis festchrift *F. Rudolf Virchow Berlin*, 1891, George Reiner.

191. Lahey (F.-H.) : *Surg. Gyn. Obst.* (42), 1926, 508.

192. Dresser (R.), Hampton (A.-C.) : *Am. J. Roentgen* (25), 1931, 739, 745.

193. Halsted iW.-S.) : *Ann. Surg.*, oct. 1907.

194. De Santi : *Intern. Central Bl F. Laryng U. Rhin* (16), 1900, 546.

195. Benjamins (C.) : *Beitz Z. Path. Anat. U. Z. All. Path.* (31), 143, 1902.

196. Kocher (T.) : *Virchows Arch. F. Path. Anat.* (155), 532, 1899.

197. Tweedy (W.), Templeton (R.), Mac Junkin (F.) : Action de l'hormone parathyroïdienne chez le chien néphrectomisé. *Am. J. Phys.* (115), 514, 1936.

198. Tweedy (W.), Mac Namara (E.), : Action de l'hormone parathyroïdienne chez le chien néphrectomisé. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (35), 414, 1936.

199. Rienhoff (J.) : Traitement chirurgical des hyperparathyroïdies. *Ann Surgery.* (131), 6 juin 1950, 808.

200.—King (E.), Wood : Tumeur parathyroïdienne avec métastase. *J. Path. Bact.* (62), 1 janv. 1950.

201. Liegeois (S.), Derivaux (J.) : Variations du phosphore et du calcium au cours d'urémie d'origine rénale chez le chien. *C.R. Soc. Biol.* (140), 553, 1946.

202. Canivet (J.) : Physiologie des parathyroïdes. *S. M. H. Paris*, 26 juillet 1949, 2363.

203. Brull (L.) : Mécanisme de l'action de la parathormone sur l'élimination urinaire du phosphore. *C.R. Soc. Biol.*, 1936 (122), 76.

204. Everett (M.) : Constitution chimique de l'hormone parathyroïdienne. *Med. Biochemestry*, page 647.

205. Labbe (M.), Fabryeant (M.) : Phosphatémie et néphrite chronique. *Le phosphore*. 1833 (3), 326.

206. Achard (C.), Ornstein (J.) : Hypocalcémie dans les néphrites chroniques. *C.R. Soc. Biol.*, 1930 (104), 1219.

207. Boyd (G.), Courteney (A.), Mac Lachlan (I.) : Metabolism of salts in nephretis. *Am. J. of Dyschild*, 1926 (32), 29.

208. Peters (J.), Eiseron (L.) : Influence des protéines et du phosphore inorganique sur le calcium sérique. *J. Bio. Chem.* 1929 (84), 155.

209. Cope (O.) : Endocrin aspect of enlargm. of the parathyroid glands. *Surgery*, 1944 (16), 273.

210. MMac Quillan (A.) : Adénome parathyroïdien. *Ann. Surg.* 1938 (108), 464.

211. Crosnier (R.), Girard (P.) : Métabolisme calcique d'après les données actuelles. *Biologie Médicale*, 166, 1947.

212. Weil (M.), Guillaumin (C.) : Dosage du calcium. *Rapport du Congrès de médecine de Bruxelles* 1930, page 93.

213. Decourt (J.), Michard (J.) : Equilibre phospho-calcique et acromégalie. *Ann. d'endocrinologie* (10), n° 1, 1942, 62.

214. Hertz (S.), Kranes (A.) : Paraathyreotrophic action of anterior pituitary in the rabbits. *Endocrinology*, 1934 (18), 350.

215. Halverson (J.), Mohler (H.), Bergein (O.) : Calcémie dans les néphrites. *J. Bio. Chem.*, 1917 (32), 171.

216. Denis (W.), Hobson (S.) : P. et Ca dans les néphrites. *J. Bio. Chem.*, 1923 (55), 183.

217. Salvesen (H.), Linder (G.) : Calcémie dans les néphrites. *J. Bio. Chem.*, 1923 (58), 617.

218. Mariott (W.), Howland (J.) : Rétention phosphatée comme facteur d'acidose dans les néphrites. *Arch. Int. Med.*, 1926, (18), 708.

219. Rabinowitch (I.) : Néphrite et calcium. *J. Bio. Chem.*, 1917 (32), 171.

220. Frazer : Néphrite et Ca. *Lancet*, 1927, 338.

221. De Wesselow (O.) : Concentration du Ca et phosphate dans le sérum. *Lancet*, 1923 (2), 162.

222. Goadry (K.) : *Bio. Chem.* (28), 1934, 2092.

223. Hasting (A.), Murray (C.) : Solubilité du Ca. *Bio Chem.*, 1926 (71), 723.

224. Pugsley (L.) : Action de l'horm. Parathyr. *J. Phys.* (79), 315, 1932.

225. Guay (M.), Marcoux : *Laval, Médical, Quebec*, 4 avr. 49 (4), 395.

226. Riegel (C.), Royster (H.) : *J. Urol.* (57), 192, 1947.

227. Grennwald (I.) : Diffusibility of Ca. J. *Bio. Chem.*, 1925 (61), 29.

228. Fetter (W.-J.) : Gravimetric estimation of phosphats of the blood. *Arch. Int. Med.*, mars 1923 (31), 413.

229. Denis (W.), Minot (A.-S.) : A study of phosphate retention from the standpoint of blood analyses, *Arch. Int. Med.*, juillet, 20 (26), 99.

230. *KE*ynra : Iumeur parathyroïdienne. *Brit. J. Surgery*, oct. 36.

231. Bergstrand (H.) : Zur normalen anatomie der glandulaparathyreocidea. *Act. Med. Scand.*, 1919 (52), 791.

232. Vines (H.-W.) : Parathyroid gland in relation to disease. *Edw. Arnold et C , London*, 1924, 20.

233. W*E*lch (D.-A.) : Concerning the parathyroid glands, a critical anatomical and experimental study. *J. Anat. Phys.*, 1898 (32), 292, 367.

234. Marano (G.) : Investigaciones anatomicas sobre el apparato parathyroïdea del nombre. *Madrid*, 1911.

235. Danisch (F.) : Die menschlischen epithelkorperchen in senium. *Francfort. Ztschr. F. Path.*, 1924 (30), 443, 462.

236. Cope iO.) : Hyperparathyroidism. The significant of generalized hyperplasia. 11 cases. *Clinic.* I, février 1943 (1168).

237. Moller (H.) : Zur Lehre der Epithelkorperchen. *Cor. Bl. F. Schweitz.* Aezzte 1911 (41), 578 (586).

238. Albright (F.), Bloonberg (E.), Castelman (B.), Churchill (E.) : Hyperparathyroidies due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one clinical studies of three such cases. *Arch. Int. Med.*, sept. 34 (315), 329, (54).

239. Albright (F.), Sulkowick (H.), Bloomberg (E.) : Hyperparathyroidism due to idiopatic hypertrophy rapport : 6 cas. *Arch. Int. Med.* (62), 1938 août, 199, 215.

240. Hellstrom (J.) : Hyperparathyroidism and ostitis fibrosa genaralised. *Acta. Chir. Scand.* (69), 1932, 237 (304).

241. Abel (A.), Thomson (G.), Hawksley (L.) : Generalised osteitis fibrosa : case succefully treated by removal of tumour parathyroid. *Lancet* (2), 525, 1933.

242. Beck (A) : *Arch. F. Klin. Chir.* (152), 1928, 123.

243. Albright (F.), Drake (T.), Sulkowitch (H.) : Renal osteitis fibrosa cystica. *Bull. John's Hopkins Hosp.* (60), 1937, 377.

244. Cowie (D.), Calhoun (H.) : Le calcium existe dans les hématies. *J. Biol. Chem.*, 1919 (37), 105.

245. Albright (F.) : Un cas d'hyperparathyroïdie avec hyperplasie. *M. Clin. North. Amer.* (18), 1935, 1109.

246. Albright (F.), Reifenstein (E.) : The parathyroids glands and metabolic bone deseases. *Williams Wilkins C°*, Baltimore, 1938.

247. Collip (J.-B.), Pugsley (L.), Selye (H.), Thomson (D.) : Observations concerning the mecanism of parathyroid hormon. *Brit. J. Ex. Path.* (15), décembre 1934, 333, 336.

248. Ellworth (R.), Futcher (P.) : Effects of parathyroids, extracts upon serum calcium of nephrectomised dog. *Bull. John's Hopkins* (57), 1935, 91, 98.

249. Ellworth (R.), Howard (J.-E.) : Studies on physiology of parathyroids glands. *Bull. John's Hopkins Hosp.* (55), 296, 1944.

250. Greenwald (I.) : Some chemical changes in blood of dogs after parathyroïdectomie. *J. Biol. Chem.*, 61, 1924, 649.

251. Greewald (I.), Gross : Effects of parathyroidectomy in dogs upon excretion phosphorus and magnesium. *J. Bio. Chem.*, 1925 (66), 185.

252. Houssey : Relations between the parathyroids, the hypophysis and the pancreas. *Harvey Lecture*, 31, 1935-36, 116 (134).

253. Lievre (J.-A.) : Physiologie des parathyroïdes. *Biol. Méd.* (28) 1988, 153, 234.

254. Selye (H.) : Mecanism of parathyroid hormon action. *Arch. of Pathology* (34), 623, 1942.

255. Fontaine (B.), Moulonguet : Ostéoses parathyroïdiennes par adénome malin. *S.M.H.P.*, 6 janvier 1950, n° 2.

256. Kerneis (J.-P.) : Bases anatomo-pathologiques de l'ostéose parathyroïdienne. *S.M.H.P.*, 14 juillet 1947, n° 1669.

257. Alagna (G.) : Cystiparathyroidee. *Anat. Anz.*, 1908 (33), 406.

258. Albright (F.) : Hyperparathyroïdie : son diagnostic, New-Engl., *J. Med.*, 1933, 209, 476, 286.

259. Allan (F.-N.) : Hyperparathyroïdisme report of ucase Proc. staff. *Meet Mayo Clin.*, 1931, 6, 684, 684.

260. Babcock (W.-W.) : Multiple giant celluled tumor of bone, osteitis fibroso cystica. Paget's type of skull and renal calculi apparently du to a large deeply placed parathyroid tumor. *S. Clin. N. Amer.*, 1932 (12), 1387, 1392.

261. Barker (L.-F.) : Removal of a parathyroid tumor in a fibro cystic ospeoparathyroid. *J. Bone. Goint. Surg.*, 1934 (16), 435, 440.

262. Barr (D.-P.), Bulger (H.-A.), Dixon (H.-H.) : *Amer. J. M. Sc.* 1930 (179), 449, 475.

263. Berald (L.), Alamartine (H.) : Les glandules parathyroïdes et leurs tumeurs. *Lyon Chir.*, 1908, 9 (1), 721, 756.

264. Bergstrand (H.). : Thymus hyperplasia combined with parathyroid tumor. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1928 (5), 52 (58).

265. Bergstrand (H.) : Osteitis fibrosa of Rechlinghausen etheropic parathyroid adenoma. Metastasis of a beginning adenoma struma and adenoma of the left adrenal in the same patient. *Amer. J. Cancer*, 1934 (21), 581, 587.

266. Berner (D.) : Zweifall von osteodystrophia fibrosa generalasatie mit parathyroidtumor. *Wirchows Arch. F. Path. Anat*, 1931 (282), 680, 702.

267. BeyErinck (C.-W.) : *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk.*, 1932 (76), 3389, 3391.

268. Brewer (L.-A.) : The occurence of parathyroïd issue within the thymus : Report of 4 cases. *Endocrinology*, 34 (18), 397, 408.

269. Capps (R.) : Multiple parathyroidtumors with massive mediastinal subcutaneous hemorrhage. *Am. J. M. Sc.*, 1934 (188), 800, 805.

270. Chauveau (J.) : De l'ostéite fibrogeodique. *Thèse Masson et C°*, Paris, 1925.

271. Chievitz (O.), Olsen (H.-C.) : A case of generalised osteitis fibrosa improved after removal of a parathyroid tumor. *Acta Chir. Scand.*, 1932 (71), 172, 204.

272. Churchill (E.-D.) : The operative treatment of hyperparathyroidie. *Ann. Surg.*, 1934 (100), 606, 612.

273. Churchill (E.-D.), Cope (O.) : Parathyroid tumor associated with hyperparathyroidie. 11 cases treated by opération. *Surg. Gyn. Obst.*, 1934 (58), 255, 271.

274. Claude (H.), Schmiergeld (A.) : Adénome parathyroïdien. *Comp. rend. Soc. Biol.* 1909 (66), 131, 133.

275. Cohen (H.), Kelly (R.-E.) : A case of parathyroid tumor. *Brit. J. Surg.*, 1933 (20), 472, 478.

276. Marine iD.) : The parathyroids glands. *Paul Hoeber inc. New-York*, 1928 (1), chap. 17, 577.

277. Copello (O.), Barlaro (P.-M.) : Osteitis fibro cystica genralizada. *Bol. Y. Prab. de la Soc. de Cir. Buenos-Ayres*, 1932, 16, 1007, 1023.

278. Copello (O.), Barlaro (M.-P.) : Un caso de hierparakoroidismo. *Pressa Méd. Argentina*, 1933 (20), 629, 635.

279. Coryn (G.) : Ostéoses parathyroïdiennes, *Salcpel*, 1933 (86), 1089, 1105.

280. Coryn (G.) : Ostéoses parathyroïdiennes, *J. Chir. et Ann. Soc. Belg. Chir.*, 1932 (31) (29), 398, 408.

281. Dacosta iA.-C.) : Sur un adénome parathyroïdien. *Bull. Soc. Port. D. Sc. Nat., Lisbonne*, 1909 (3), 143, 148.

282. Dacosta (J.-C.) : Parathyroid tumor. *Surg. Gyn. Obst.*, 1909 (8), 32, 36.

283. Drennan (A.-M.) : Generalised osteitis fibrosa with parathyroid hypertrophy. *J. Path. Bac.*, 1930 (33), 65, 70.

284. Dyke (S.-C.), Walker (R.-M.), Freeman (E.) : Adenoma of the parathyroid associated with generalised osteitis fibrosa. *Lancet*, 1933 (2), 530, 532.

285. Eggers : Zur Frager der extirpation épithelkorperchen tumor bei der allgemeinen ostitis fibrosa. *Zental Bl. F. Chir.*, 1929 (56), 1739, 1745.

286. Elmslie (R.C.), Fraser (F.-R.), Dunhill (T.-P.), Vick (R.-M.), Harris (C-F.), Dauphinee (J.-A.) : The diagnostic and treatment of generalized osteitis fibrosa with hyperparathyroidism. *Brit. Surg.*, 1933 (20), 479, 507.

287. Fasiani (G.-M.) : Adenoma maligno della paratiroidie. *Arch. Ital. di Chir.*, 1923, 7, 427, 439.

288. Fischer (B.) : Uber Epithelkorperchen tumoren bei den multiplen Riesenzellens. *Frank. Ztschr. J. Pathol.*, 1922 (28), 294 (318).

289. Frugoni (C.), Alessandri)R.) : Primo caso in Italio di asportazione die adenoma del la paratiroide. *Polycl.*, 1932 (39), 1154.

290. Gaudier (H.), Patoir iG.) : Deux observations de parathyroïdectomie dans le rhumatisme déformant avec hypercalcémie. *Bull. Méd. Soc. Chir., Paris,* e932 (58), 1154, 1157.

291. Gjestland (G.). : Einfall von paralysis agitans mit bedeutender Vergrosserung der glandulie parathyroidee. *Ztschr. F. Klin. Med.*, 1912 (76), 237, 241.

292. Godel (A.) : Epithelkorperchen tumoren bei tumorbildenden ostitis fibrosa. *Wien Klin. Wchrschr.*, 1925 (38), 246, 250.

293. Gold (E.) : Uber di bedeutung der Epitelkorpervergrosserung der ostitis fibrosa generalisata. *Miit. A. D. Grenzgeb. D. Med. U. Chir*, 1928 (41), 63, 82.

294. Gordon-Talor (G.), Wiles (P.) : A case of parathyroidtumor associated with fibrocystic desease. *Brit. J. Surg.*, 1932 (19), 606, 618.

295. Gunther (B.) : Uber Epithelkorperchen tumoren. *Frankf. Ztschr. F. Path.*, 1922 (28), 295, 318.

296. Gussio (S.) : Contributo alla casistica e sintomatologia dei tumori paratiroidei. *Policlinico (Chir.)*, 1910 (17), 494 et 557.

297. Guy (C.-L.) : Tomors of the parathyroid. *Surg. Gyn. Obst.*, 1929 (48), 557, 565.

298. Hanke (H.) : Pathologische und theorestche unter Surchirurgen uber osteodystrophia fibrosa. *Arch. F. Klin. Chir.*, 1932 (172), 336, 402.

299. Hannon (R.-R.), Shorr (E.), Mac Clellan (N.-S.), Dubois (E.-F.) : A case of osteitis fibrosa cystica with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. Metabolism study. *J. Clin. Investi.*, 1930 (8), 215, 227.

300. Hecker : Discussion in Berliner Gesellschaft für Chirurgie. *Zentralbl. F. Chir.*, 1930 (57), 2804.

301. Asp-Upmark (E.) : *Acta Chir. Scand.*, 1931 (68), 551.

302. Mandl (F.) : *Zentralbl. F. Chir.*, 1926 (53), 260.

303. Mandl (F.) :*Zentralbl. F. Chir.*, 1929 (56), 1739.

304. Wickmann (F.-W.) : *Deutzeit F. Chir.*, 1932 (47), 1929.

305. Rushton (M.-A.) : *Guy's Hosp. Rev.*, 1931 (81), 319.

306. Walton (A.-J.) : *Brit. J. Surg.*, 1931 (19), 286.

307. Jenner (H.-D.), Kay (H.-D.) : *Brit. J. Exp. Path.*, 1932 (13), 22.

308. Keynes (J.-P.), Taylor : *Brit. J. Surg.* ,1933 (21), 20.

309. Hendriock : Eein fall von parastrumazweier Epithelkorperchen. *Zentralbl. F. Allg. Path. U. Path. Anat.*, 1926 (38), 385, 393.

310. Hulst (J.-P.-L.) : Ein tumor der glandularapathyroidea. *Zentral F. Allg. Path. U. Path. Anat.*, 1905 (16), 103, 105.

311. Hunter (D.) : Hyperparathyroidism. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1929 (23), 227, 234.

312. Ikonnikoff (P.-S.) : Tumors of the parathyroid gland. *Vrach. Gaz., St-Petersburg*, 1912 (19), 1234.

313. Khurgina (P.-A.) : Parathyrogenic osseous. Dystrophy and calcinosis. *Klin. Med. Moscow*, 1933 (11), 1238, 1243.

314. Kolodny (A.) : Hypernephroma of thyroid with clinical picture of exophtalmic goitre. *Arch. Path. Lab. Méd.*, 1926 (1), 37, 40.

315. Xurakawa (K.) : Histological studies of normal and pathological human parathyroids glands. *Japan. Med. World.* 1925 (5), 241, 251.

316. Leb (A.) : Generalized osteitis fibrosa cystica. *Roentgenraxis*, 1939 (4), 740, 744.

317. Lievre (J.-A.) : L'ostéose parathyroïdienne. Documents fondamentaux, formes cliniques. *An. Méd.*, 1932 (32), 33, 60.

318. Lievre (J.-A.), Muller (P.) : Un cas d'adénome parathyroïdien avec lésions diffuses du squelette. *Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris*, 1931 (47), 1515, 1522.

319. Lievre (J.-A.), Muller (P.) : Un cas d'adénome parathyroïdien avec lésions diffuses du squelette. *J. Méd. Paris*, 1932 (52), 178, 282.

320. Lloyd (P.-C.) : A case of hypophyseal tumor with associated tumor like enlargement of the parathyroids and islands of Langherans. *Bull. John's Hopkins Hosp.*, 1929 (45), 1, 14.

321. Maresch (R.) : Beitrage zur henntnis des hyperplasien und tumoren der Epithelkorp. *Frankfurt Ztschr. F. Path.*, 1916 (19), 159, 171,

322. May (F.), Lievre (J.-A.) : Ablation d'adénomes parathyroïdiens pour lésions diffuses du squelette avec décalcification évolutive. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hosp. Paris*, 1931 (47), 1808, 1819.

323. Mertz (A.-A.) : Parathyroidism and parathyroidectomy with case reports. *Illinois M. J.*, 1932 (62), 468, 472.

324. Meyer (A.-W.) : The occurence of intrathoracic parathyroid glands. *Anat. Record*, 1909 (3), 272, 274.

325. Mimpriss (T.-W.), Butler (R.-W.) : A case of hyperparathyroidism with unusual features, *Brit. J. Surg.*, 1934 (21), 500, 506.

326. Morelle (J.) : Hyperparathyroïdie. *J. Chir. Ann. Soc. Belge Chir.*, 1932 (31) (29), 381, 397.

327. Nagelsbach, Westnes : Todlich verlaufenen fall von allgemeiner ostitis fibrosa. *Deutsche Med. Wchrischr.* 1922 (48), 1599.

328. Pachner (E.) : Volumineux adénome de la parathyroïde. *Gior. D. Z. Acad. Di Med. Di Torine.* 1922 (28), 325, 333.

329. Paltauf (R.) : Demonstraction eines skelets von ostitis fibrosa mit nultiplen system und tumor bildungen. Centralb. *F. Allg. Path. U. Path. Anat.* 1913, (24), 959, 961.

330. Paul (F.) : Ostitis fibrosa generalisata. *Beit. Z. Path. Anat. U. Z. Allg. Path.*, 1931, (87), 503, 525.

331. Pepere (A.) : La gluandole paratiroidee. *Anatomishe Torino* 1907.

332. Renaud (M.), Petit Marie (G.), Fayot (M.) : Adénome rétrosternal dans une maladie osseuse de Rechlinghausen. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1932, (48), 1107, 1110.

333. Richardson (E.-P.), Aub (J.-C.), Bauer (W.) : Parathyroidectomy in osteomalacia. *Ann. Surg.*, 1929, (90), 730, 741.

334. Rosedale (R.-S.) : Fibrocystic disease of the bone associated with tumor of parathyroid. *Ann. J. Path.*, 1932 (8), 745, 751.

335. Rosenbach, Disque : Knochenerkrankurngen in ihren beziehungen zum kalkostoffwechsel zur innerensekretion. *Verhand. d. Gesell. f. Verdann. U. Staff.*, 1930 (10), 223, 224.

336. Rusakov (A.), Sakayan (R.-G.) : Parathyroid osteodystrophy. *Sovet. Klin.* 1932, (18), 212, 228.

337. Sainton (P.), Lichtenberg (D.), Millot (J.) : Histoire clinique anatomo-pathologique et thérapeutique d'une hyperparathyroidie. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1933 (49), 786, 794.

338. Sainton (P.), Millot (J.-C.) : Dégénérescence maligne d'un adénome parathyroidien, éosinophile au cours maladie Rechlinghausen. *Ann. Anat. Path.*, 1933 (10), 813, 818.

339. Sandstrom (I.) : Om en ny Kortel hos meunskan och atskilliga daggdgur. *Upsala. Lukaref Forth.*, 1880 (15), 441, 470.

340. Sauer (H.) : Uber ostitis fibrosa. *Deutschr. Zsthchr. F. Chir.*, 1923 (170), 95, 149.

341. Schlesinger (H.), Gold (E.) : Ostitis fibrosa cystica generalisata. *Klin. Wchnschr.*, 1933 (12), 784, 787.

342. Schmorel (G.) : *Munchen Med. Wchnschr.*, 1907 (54), 494.

343. Schmorel (G.) : *Verhandl. D. Deutsch. Path. Gesellsch.*, 1913 (16), 352, 354.

TABLE DES MATIERES

I. — INTRODUCTION 9

II. — ETUDE DU METABOLISME MINERAL 17

a) De la calcémie 17

b) De la phosphorémie 31

c) Des phosphatases sanguines 38

d) De la magnésiemie 39

e) Des hyperparathyroïdies associées à une néphrite 40

f) Dans les hyperparathyroïdies avec lithiase. 54

III. — ETUDE CLINIQUE 55

IV. — ETUDE HISTO-PATHOGENIQUE 79

V. — CONCLUSIONS 101